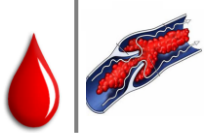




ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

ΘΡΟΜΒΩΣΗ – ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

Επιστημονική Υπεύθυνη: Ομότιμη Καθηγήτρια Ωρ. Σ.
Τραυλού

Διπλωματική Εργασία

«ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΙ
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ ΤΟΥ ΛΥΚΟΥ»

ΟΝΟΜΑ : ΓΚΟΥΝΤΡΟΥΜΠΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ : ΜΑΡΙΑ ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

Ακαδημαϊκό Έτος : 2010-2011

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μία μη φλεγμονώδης αυτοάνοση νόσος χαρακτηριζόμενη από την παρουσία ετερογενούς ομάδας αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (aPL), σε συνδυασμό με ιστορικό θρόμβωσης (αρτηριακής ή/και φλεβικής) και με / ή με επιπλοκές κύησης (αποβολές, ενδομήτριοι θάνατοι, επιβράδυνση της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωροι τοκετοί) και με / ή με θρομβοκυτοπενία . Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, δηλαδή τα αντισώματα καρδιολιπίνης (ACL IgG, ACL IgM), το αντιπηκτικό του λύκου (Lac) και τα αντισώματα έναντι της β2-γλυκοπρωτεΐνης I (αντι-β2GP-I), έχουν, ως *in vitro* αντιγονικούς επιτόπους πρωτεΐνες πλάσματος που συνδέονται με συμπλέγματα αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων-μεμβράνης και η παρουσία τους *in vivo* στον ορό έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κλινική εκδήλωση αρτηριακών ή/και φλεβικών θρομβώσεων και επιπλοκών της κύησης. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να είναι δευτεροπαθές σε ασθενείς με άλλη υποκείμενη συστηματική αυτοάνοση πάθηση (κυρίως σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο - ΣΕΛ) ή πρωτοπαθές σε ασθενείς χωρίς καμία άλλη συστηματική αυτοάνοση διαταραχή (primary APS, PAPS). Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ανιχνεύονται και σε πολλές άλλες καταστάσεις (λοιμώξεις, κακοήθειες, φάρμακα). Η συμπτωματολογία του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου, είναι πολυσυστηματική και η εξ αποκλεισμού διάγνωση του πρωτοπαθούς Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου από το δευτεροπαθές, στα πλαίσια Συστηματικού Ερυθρηματώδη Λύκου,

έχει ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον. Οι πρόσφατες επικρατέστερες θεωρίες για τον ανοσοπαθογενετικό μηχανισμό με τον οποίο τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συμμετέχουν στην πρόκληση θρόμβωσης είναι η ενεργοποίηση ή/και απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων, το οξειδωτικό stress των ενδοθηλιακών κυττάρων και η μεταβολή της λειτουργίας των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πήξεως (εξωγενής και ενδογενής οδός).Ακόμα, στην παθογένεση της πρόκλησης επιπλοκών της κυήσεως, εμπλέκεται η διαταραχή της ισορροπίας των προσταγλανδινών, η αναστολή παραγόντων πήξης του αίματος και η μείωση ή αναστολή της αντιθρομβωτικής προστασίας της ανεξίνης V. Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων στο αίμα μπορεί να ανιχνευθεί με ανοσολογικές μεθόδους και λειτουργικές δοκιμασίες πήξεως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

1906 Αντίδραση Wasserman (Reagin)

1941 Reagin συνδέει καρδιολιπίνη

1952 Ψευδώς-θετική δοκιμασία για σύφιλη

1959 Αύξηση δραστηριότητας του αντιπηκτικού λύκου με προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος .Απόδοση του φαινομένου στην ύπαρξη συμπαράγοντα αντιπηκτικού λύκου που θεώρησε ότι είναι η προθρομβίνη (Loelinger).

1960 Αντιπηκτικό του λύκου : συσχέτιση με θρόμβωση

- 1970** Αντιπηκτικό του λύκου : οφείλεται σε ανοσοσφαιρίνη (αυτοαντίσωμα)
- 1975** Αντιπηκτικό του λύκου: συσχέτιση με υποτροπιάζουσες αποβολές
- 1983** Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα: ανίχνευση με RIA (ανοσοραδιο-τεχνική δοκιμασία)
- 1985** Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα: ανίχνευση με ELISA (ανοσο-ενζυμική τεχνική)
- 1980** Κλινική περιγραφή του Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου
- 1987** Κριτήρια ταξινόμησης για το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο
- 1989** Αντιπηκτικό του λύκου και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα: ξεχωριστές ομάδες αυτοαντισωμάτων
- 1990** Απαραίτητος συμπράγοντας για τη σύνδεση των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων
- 1990** Συμπράγοντας αντισωμάτων κατά καρδιολιπίνης : β2-γλυκοπρωτεΐνη_I
- 1991** Συμπράγοντας του αντιπηκτικού του λύκου: προθρομβίνη
- 1991** Παθητική ανοσοποίηση σε πειραματόζωα
- 1992** Ενεργητική ανοσοποίηση σε πειραματόζωα
- 1992** Συμπράγοντας του αντιπηκτικού του λύκου: β2-γλυκοπρωτεΐνη I
- 1992** Αντι-β2-γλυκοπρωτεΐνη I: συσχέτιση με θρόμβωση
- 1994** Σημείο σύνδεσης των φωσφολιπιδίων: πέμπτο πεδίο της β2-γλυκοπρωτεΐνης_I

The antiphospholipid antibody syndrome, Oxford Medical Publications, New York 1998

Ιστορική αναδρομή

Οι μέθοδοι προσδιορισμού αυτών των αντισωμάτων ξεκίνησαν στις αρχές του αιώνα με τις συφιλιδοαντιδράσεις ως εργαστηριακό παράδοξο (χωρίς επίγνωση της σημασίας των σημερινών προσδιοριζόμενων αντιγονικών επιτόπων), στις οποίες χρησιμοποιείτο ως αντιγόνο εκχύλισμα από καρδιά βοός αντί για ώχρο τρεπόννημα, το οποίο περιείχε καρδιολιπίνη-χοληστερόλη (μιτοχονδριακά φωσφολιποειδή), όπως συμβαίνει στις αντιδράσεις Wassermann (σύνδεση συμπληρώματος), VDRL (Venereal Disease Research Laboratory - κροκίδωση), RPR (Rapid Plasma Reagin - συγκόλληση) κ.ά. (πίνακας 1).

Οι «βιολογικά ψευδώς θετικές συφιλιδοαντιδράσεις», όπως αποκαλέσθηκαν, περιγράφησαν αργότερα σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο. Στους ασθενείς αυτούς, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συνδέονται στην αρνητικά φορτισμένη καρδιολιπίνη και προκαλούν κροκίδωση ή συγκόλληση, ακριβώς όπως τα αντισυφιλιδικά αντισώματα στο ορό των συφιλιδικών. Ψευδώς θετική VDRL ή RPR εμφανίζεται στο 50% των ατόμων με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, εντούτοις, δεν συνιστάται ως επιπρόσθετος εργαστηριακός έλεγχος στους ασθενείς με υποψία Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου και επίσης οι ασθενείς με ψευδώς θετική VDRL μόνο (και αρνητικά τα άλλα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα) δεν παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση ή νοσηρότητα στην κύηση. Οι ασθενείς αυτοί που εξετάστηκαν είχαν αρνητικές τις ειδικές δοκιμασίες ακινητοποίησης του ωχρού τρεποννήματος (TPI) και τη δοκιμασία

φθορίζουσας ανίχνευσης του αντισώματος του τρεπονήματος (FTA-ABS). Σε αυτούς τους ασθενείς περιγράφηκε, αρχικά, ένας μη ειδικός ανασταλτής της πήξης, ο οποίος προκαλούσε παράταση του χρόνου πήξης, χωρίς μείωση κανενός παράγοντα αυτής, ενώ δεν φαινόταν να συνοδεύεται με αιμορραγική διάθεση. Ο παράγοντας αυτός ονομάστηκε «αντιπηκτικό λύκου» από τους Feinstein και Raparport το 1972. Το 1963, ο Bowie και οι συνεργάτες του περιέγραψαν, σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο που είχαν αυτόν τον ανασταλτή, το παράδοξο της αυξημένης συχνότητας θρομβωτικών επιπλοκών (θρομβοφιλία). Σε αντίθεση με το όνομά τους, τα αντισώματα του αντιπηκτικού του λύκου συνδέονται με θρομβοεμβολικά επεισόδια και όχι με αιμορραγία. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα δύνανται να αλληλεπιδράσουν και με την αντιπηκτική οδό (αναστολή της αναστολής της πήξης) και με την προπηκτική οδό. Αν και η επιφάνεια των φωσφολιπιδίων που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες εργαστηριακές δοκιμασίες πήξης ευνοεί την αναστολή των προπηκτικών οδών -και γι' αυτό ευνοείται η παράταση της πήξεως- in vivo το μικροπεριβάλλον της κυτταρικής μεμβράνης πιθανώς προκαλεί μεγαλύτερη αναστολή των αντιπηκτικών οδών και γι' αυτό προκαλούνται θρομβώσεις. Αργότερα, τόσο το αντιπηκτικό Λύκου όσο και οι βιολογικές ψευδώς θετικές συφιλιδοαντιδράσεις, διαπιστώθηκε ότι συνοδεύονταν από θρομβώσεις, επιπλοκές της κύησης και θρομβοπενία. Το σύνδρομο αυτό ονομάστηκε «Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο» (APS).

ΠΙΝΑΚΑΣ (2) ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΤΙΣ ΟΠΟΙΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΟΝΤΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

I. Αυτοάνοσα νοσήματα

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, Πρωτοπαθές
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, Ρευματοειδής Αρθρίτιδα,
Συστηματικό Σκληρόδερμα, Δερματομυοσίτιδα-πολυμυοσίτιδα,
Μικτή νόσος συνδετικού ιστού, Πρωτοπαθές
Σύνδρομο Sjögren, Αγγειίτιδες [Γιγαντοκυτταρική-Κροταφική
αρτηρίτιδα / ρευματική πολυμυαλγία, Αρτηρίτιδα
Takayasu, Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα, Μικροσκοπική Πολυαγγειίτιδα,
Νόσος Αδαμαντιάδη–Behçet, Υποτροπιάζουσα
Πολυχονδρίτιδα, Δερματική Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα,
Μεσεντέρια φλεγμονώδης φλεβοαποφρακτική
νόσος, Τριχοειδίτιδα, άλλες αγγειίτιδες (ΚΝΣ, νεφρικών αρτηριών,
όρχεων, κ.ά.)], Ψωριακή αρθρίτιδα,
Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία, Ιδιοπαθής Θρομβοπενική
Πορφύρα, Σακχαρώδης Διαβήτης, Θυρεοειδίτιδα
Hashimoto, Μυασθένεια Gravis, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση,
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου

II. Αντιδράσεις σε φάρμακα

Φαινοθειαζίνες, χλωροπρομαζίνη, προκαϊναμίδη, υδραλαζίνη,
κινιδίνη, φαινυντοΐνη, σουλφοναμίδες, φανσαρδίνη,
κοκαΐνη, κυκλοσπορίνη, μυτομυκίνη, ιντερφερόνη-α, κινίνη,
εθουσοξιμίδη, χλωροθειαζίδη,
από του στόματος αντισυλληπτικά

III. Αιματολογικές ασθένειες

Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα, , ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, δρεπανοκυτταρική αναιμία, αληθής πολυκυτταραιμία, μυελοϊνώση, νόσος von Willebrand

IV. Παραπρωτεϊναιμίες

Μονοκλωνικές γαμμαπάθειες, Πολλαπλούν Μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom

V. Αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμίες)

Λεμφοβλαστική (LL), Μονοκυτταρική, Μυελοειδής (ML), Μυελομονοκυτταρική (MML), εκ τριχωτών κυττάρων (Hairy cell L)

VI. Λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Non-Hodgkin λέμφωμα (NHL), δερματικό T -λέμφωμα, σπληνικό λέμφωμα, περιφερικό T -λέμφωμα

VII. Συμπαγείς κακοήθεις όγκοι (κυρίως επιθηλιακοί βλεννοπαραγωγικοί)

Θύμωμα, καρκίνος πνεύμονα, νεφρού (υπερνέφρωμα), παχέος εντέρου, ήπατος, προστάτη, ωοθηκών ή τραχείας

VIII. GVHD (αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή)

Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού, μεταμόσχευση νεφρού

IX. Λοιμώξεις (οξείες αυτοπεριοριζόμενες και χρόνιες)

Βακτηριακές, ιογενείς, παρασιτικές, και μυκητιασικές λοιμώξεις.

X. Καρδιαγγειακή νόσος

Άμεση επαναπόφραξη αγγείου μετά από by-pass ή PTCA

XI. Διάφορες καταστάσεις

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σε αιμοδιύλιση, νόσος Kohlmeier-Degos, σύνδρομο Kleinefelter

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Επειδή οι μέθοδοι διάγνωσης αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ήταν μέχρι πρόσφατα ανεπαρκώς τυποποιημένες και δεν υπήρχαν ευρέως αποδεκτά όρια (cut-off levels) πάνω από τα οποία ένας τίτλος αντισωμάτων είναι κλινικά σημαντικός και σχετίζεται με τις κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, ο επιπολασμός του συνδρόμου στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται μεταξύ πολύ ευρέων ορίων. Στο γενικό πληθυσμό, στις νέες ηλικίες κάτω των 40 ετών, ο επιπολασμός φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 1 και 5%. Στις μεγαλύτερες ηλικίες η συχνότητα της ανεύρεσης θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων αυξάνει. Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα συνήθως IgM ισοτύπου ανευρίσκονται και σε λοιμώξεις, νεοπλάσματα, σε χρήση ορισμένων φαρμάκων, αλλά στις περιπτώσεις αυτές ο τίτλος τους είναι χαμηλός και δεν σχετίζονται με θρομβωτικά φαινόμενα.

Σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, οι αναφερόμενες συχνότητες για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα κυμαίνονται από 12 μέχρι 34% και στις γυναίκες με επιπλοκές κύησης από 10 έως 20% . Παρά το γεγονός ότι προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και θρομβωτικών φαινομένων δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα με τα οποία να καθορίσουμε τι ποσοστό υγιών ατόμων με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα θα αναπτύξουν τελικά θρομβωτικό

επεισόδιο ή θα έχουν επιπλοκή κύησης . Σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα , θα αναπτυχθεί αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο στο 30 με 50%. Το πολυκεντρικό "Euro-Phospholipid project" κατά την ανάλυση των στοιχείων 1000 μη επιλεγμένων ασθενών που πληρούσαν τα κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου έδειξε ότι 53% είχαν πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και 41% είχαν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σε σχέση με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο ή ΣΕΛ-like καταστάσεις .Σημαντικό ρόλο βέβαια παίζει και η ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου που προκαλούν αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση. Στην καθημερινή πρακτική σήμερα δεν γνωρίζουμε επακριβώς ακόμα ποια είναι τα χαρακτηριστικά εκείνα που μπορούν να κάνουν ασυμπτωματικά άτομα που είναι θετικά για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα να αναπτύξουν κάποια στιγμή αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

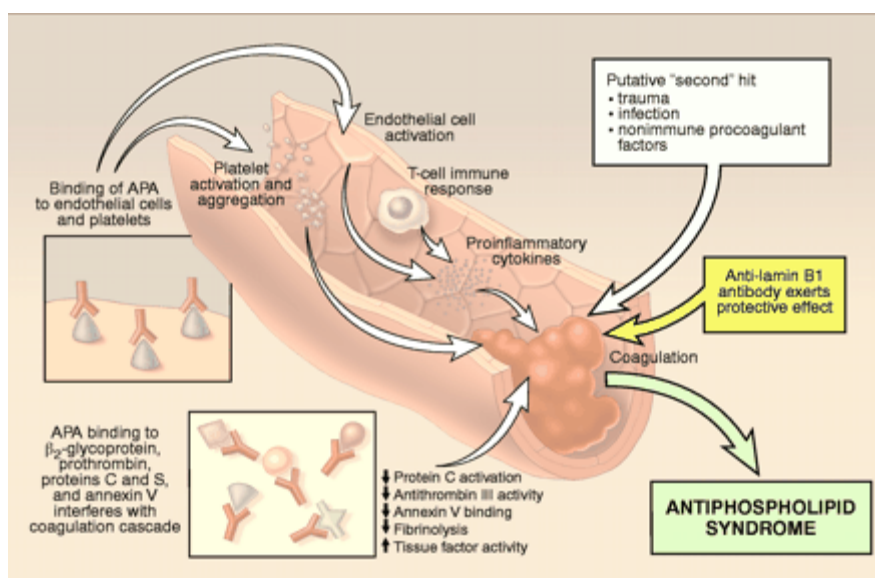
Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στρέφονται εναντίον μεγάλης ποικιλίας αντιγονικών στόχων. Αντιγονικοί στόχοι τους είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (αντι β2-GPI αντισώματα), η προθρομβίνη (αντι-προθρομβινικά αντισώματα), ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου t-PA (αντι t-PA αντισώματα), ο ενδοθηλιακός υποδοχέας της πρωτεΐνης C EPCR (αντι EPCR αντισώματα), η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S ο παράγοντας XII, η αννεξίνη 5, το υψηλού μοριακού βάρους κινινογόνο, το πλασμινογόνο, φωσφολιπάσες, ο παράγων συμπληρώματος H και άλλοι. Οι

παραπάνω πρωτεΐνες στόχοι περιέχουν στη δομή του μορίου τους περιοχές - τμήματα που δεσμεύουν φωσφολιπίδια (phospholipid binding domains) όπως καρδιολιπίνη, φωσφατιδυλοσερίνη, φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, φωσφατιδυλοϊννοσιτόλη, φωσφατιδικό οξύ και άλλα. Εναντίον αυτών των πρωτεϊνών που δεσμεύουν φωσφολιπίδια στρέφονται τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Μεταξύ των αντιγόνων που αναφέρθηκαν, τη μεγαλύτερη σημασία για το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-GPI). Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό ένα παράδοξο γεγονός. In vitro αναστέλλουν το σχηματισμό του συμπλέγματος ενεργοποίησης της προθρομβίνης (προσκολλώνται στην φωσφολιπιδική επιφάνεια του συμπλέγματος), επιβραδύνουν το σχηματισμό της θρομβίνης και άρα επιμηκύνουν το χρόνο των δοκιμασιών πήξεως. In vivo όμως η δράση τους είναι παράδοξη και δημιουργούν συνθήκες υπερπηκτικότητας που οδηγούν σε αγγειακές θρομβώσεις.

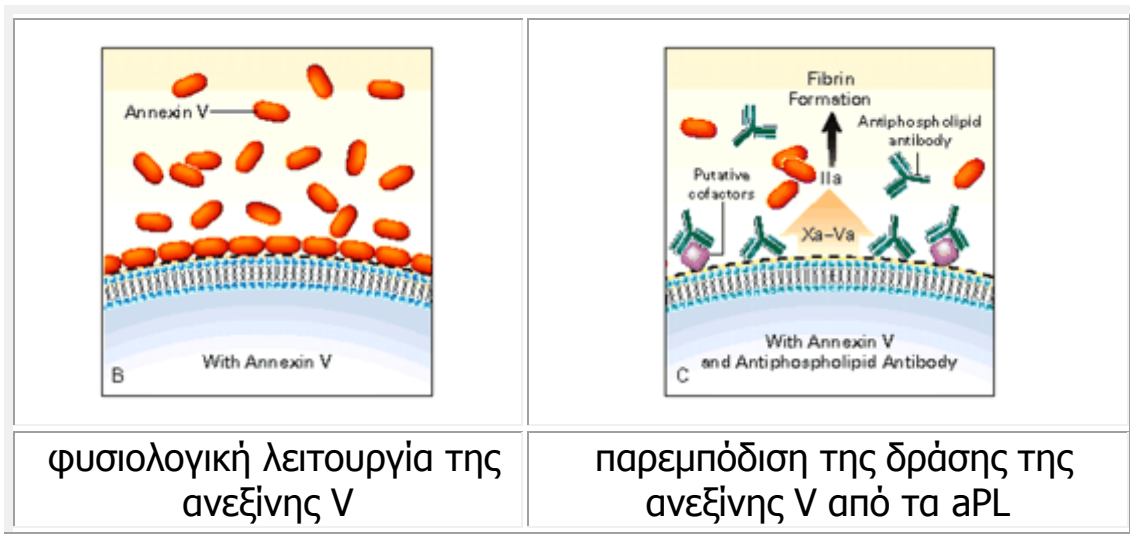
Οι in vivo μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αγγειακή θρόμβωση και τις αυτόματες αποβολές στους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο παραμένουν άγνωστοι. Ωστόσο προτείνονται διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί. Έτσι γνωρίζουμε ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα επεμβαίνουν στον καταρράκτη της πήξεως με διάφορους μηχανισμούς όπως με την αναστολή της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης III, με την αναστολή της ινωδόλυσης και την αύξηση της δράσης του ιστικού παράγοντα (tissue factor TF) ο οποίος ξεκινά την εξωγενή οδό πήξεως. Επίσης η β2-γλυκοπρωτεΐνη I είναι ένας φυσικός αναστολέας πήξεως (συνδέεται με τα αρνητικά

φορτισμένα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης εμποδίζοντας τη σύνδεση παραγόντων πήξεως και αναστέλλοντας τον καταρράκτη της πήξεως) και επομένως τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που στρέφονται εναντίον της παρεμποδίζουν τον ρόλο της αυτόν. Άλλες πρωτεΐνες που είναι σημαντικές για τη ρύθμιση των μηχανισμών πήξεως, όπως η προθρομβίνη, ο παράγων XII, οι πρωτεΐνες C και S και η ανεξίνη V, αποτελούν επίσης στόχο των aPL.

Η ανεξίνη V σχηματίζει συμπλέγματα με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μπλοκάρεται η σύνδεση με συμπλέγματα παραγόντων πήξεως και αναστέλλεται έτσι η διαδικασία πήξεως. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα κατά της ανεξίνης V παρεμποδίζουν τη λειτουργία της αυτή, πολλά αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια μένουν ελεύθερα να σχηματίσουν συμπλέγματα με παράγοντες πήξεως και προάγεται έτσι η εξέλιξη της θρόμβωσης.



παθογένεια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου



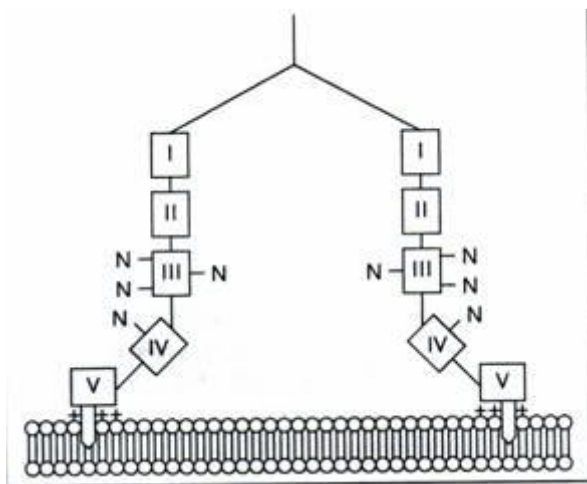
Πολλές μελέτες έχουν γίνει για την ειδική σύνδεση των aPL με την β2-γλυκοπρωτεΐνη I, την πρόσδεση της τελευταίας με την κυτταρική μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων και την in vitro λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η σύνδεση της β2-γλυκοπρωτεΐνης I στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων διευκολύνεται από το αρνητικό φορτίο στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, από την αυξημένη έκφραση στην επιφάνεια τους της αρνητικά φορτισμένης φωσφατιδυλοσερίνης, από το γεγονός ότι η ανεξίνη II δρα σαν υποδοχέας της β2-γλυκοπρωτεΐνης και βέβαια από τη σύνδεση των aPL στην β2-γλυκοπρωτεΐνη I που έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό διμερών β2-γλυκοπρωτεΐνης και επομένως το διπλασιασμό των διαθέσιμων θέσεων για σύνδεση με φωσφολιπίδια και ως εκ τούτου την αύξηση της συγγένειας της β2-GPI για φωσφολιπίδια. Το σύμπλεγμα β2-GPI - αντι β2-GPI προσδένεται με αυξημένη

συγγένεια στην κυτταρική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλεί την ενεργοποίηση τους (αύξηση των μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια τους και αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης-6 και προσταγλανδινών). Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων προάγει την πήξη. Επιπλέον, τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προάγουν την ενεργοποίηση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων και το μηχανισμό γένεσης και σχηματισμού των θρόμβων.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα στρέφονται και εναντίον μιας άλλης πρωτεΐνης που δεσμεύει φωσφολιπίδια, του ενδοθηλιακού υποδοχέα της πρωτεΐνης C (EPCR). Ο EPCR είναι μια γλυκοπρωτεΐνη της κυτταρικής μεμβράνης των ενδοθηλιακών κυττάρων στενά συνδεδεμένη με φωσφολιπίδια και υποδέχεται την πρωτεΐνη C και την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, έχοντας έτσι αντιπηκτική δραστηριότητα. Κυρίως εκφράζεται σε μεγάλα αγγεία και δη σε αρτηρίες αλλά και στην συγκυτιοτροφοβλάστη. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο EPCR έχει ρόλο και στην διατήρηση της κύησης, αφού η απουσία του – καταστροφή του σε ποντίκια- είχε ως αποτέλεσμα θρόμβωση στον πλακούντα και πρώιμο ενδομήτριο θάνατο. Όλα τα παραπάνω καθιστούν τον EPCR πιθανό στόχο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων που σχετίζεται με θρόμβωση και αυτόματες αποβολές.

Στόχος των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων είναι και ο ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου t-PA. Ο t-PA μετέχει στην ινωδόλυση, συντίθεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκκρίνεται στο πλάσμα. Η δράση του ενισχύεται με τη σύνδεσή του στο

ινώδες. Επομένως τα αντι t-PA αντισώματα που βρίσκονται αυξημένα σε περιπτώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, παρεμποδίζουν τη δράση του και οδηγούν σε υποϊνωδολυτικές καταστάσεις (υπερπηκτικές).



ο μηχανισμός με τον οποίο τα αντι β 2-GPI αντισώματα σχηματίζουν διμερή β 2-GPI και αυξάνουν έτσι τη χημική της συγγένεια για τα φωσφολιπίδια .

Μία άλλη θεωρία εστιάζεται στην οξειδωτική βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων . Η οξειδωμένη LDL, που συμβάλλει στην αθηροσκλήρωση, φαγοκυτταρώνεται από μακροφάγα, αυτά ενεργοποιούνται και προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Μερικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα συνδέονται με οξειδωμένη καρδιολιπίνη, ενώ δίνουν και διασταυρούμενη αντίδραση με την οξειδωμένη LDL. Δηλαδή τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα αναγνωρίζουν οξειδωμένα φωσφολιπίδια, πρωτεΐνες που δεσμεύουν φωσφολιπίδια ή και τα δύο και συνδέονται με το μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι ιικά και βακτηριακά πεπτίδια επάγουν την παραγωγή

αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε ζώα και προάγουν θρομβώσεις και αυτόματες αποβολές κάτι το οποίο διερευνάται αν συμβαίνει και στον άνθρωπο. Πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν τον άμεσο ρόλο των μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο . Η β2-γλυκοπρωτεΐνη προκαλεί υπερπλασία και διέγερση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος, αυτά εκκρίνουν τότε ιντερφερόνη-γ η οποία έχει τη δυνατότητα να ενεργοποιεί απευθείας τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου και καθορίζουν αν οι ασθενείς θα εμφανίσουν τις κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, τους οποίους δεν γνωρίζουμε ακόμα και αποτελούν πεδίο έρευνας. Για παράδειγμα, ένα «δεύτερο χτύπημα» (second hit) μπορεί να είναι αναγκαίο για την εκδήλωση θρομβώσεων και αυτόματων αποβολών. Αυτό μπορεί να είναι ένας τραυματισμός του ενδοθηλίου των αγγείων, μη ανοσολογικοί παράγοντες που προάγουν την πήξη ή η παρουσία μιας λοίμωξης που οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η επιστημονική έρευνα συνεχίζεται ώστε να εξακριβωθούν οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των aPL in vivo που σήμερα παραμένουν άγνωστοι.

Τα Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και πως αυτά προκαλούν θρόμβωση.

Το αντιπηκτικό λύκου ή αναστολείς λύκου είναι αντισώματα εναντίον φωσφολιπιδίων που παρατείνουν τους χρόνους πήξης σε δοκιμασίες πήξης εξαρτώμενες από φωσφολιπίδια. Αποτελεί τον

ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για θρομβώσεις και αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Επί παρουσίας αντιπηκτικών λύκου παρατείνεται ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) και του χρόνου δηλητηρίου έχιδνας του Russel (RVVT). Για την ανίχνευση του αντιπηκτικού λύκου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι συστάσεις της διεθνούς εταιρείας έρευνας θρομβώσεων και αιμόστασης:

1) Παρατεταμένη APTT, RVVT(αναλύσεις πήξεως που εξαρτώνται από φωσφολιπίδια).

2) Απόδειξη αναστολής με πειράματα αναμίξεως.

3) Απόδειξη εξάρτησης από φωσφολιπίδια.

4) Έλλειψη ειδικής αναστολής των μεμονωμένων παραγόντων πήξεως καθώς και συνυπολογισμός της κλινικής εικόνας κατά την αξιολόγηση.

5) αποτυχία διόρθωσης της in vitro αναστολής της πήξεως με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος

Διαφορετικά επίπεδα ευαισθησίας των αντιδραστηρίων ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) μπορεί να οδηγήσουν σε μη ανίχνευση του αντιπηκτικού λύκου. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιείται συνδυασμός τουλάχιστον δύο αναλύσεων (APTT και RVVT).

Πριν από την κατάψυξη, τα αιμοπετάλια θα πρέπει να διαχωριστούν με διπλή φυγοκέντρηση προκειμένου να αποφευχθεί η εξουδετέρωση του αντιπηκτικού λύκου από τμήματα αιμοπεταλίων μετά την απόψυξη. Χαμηλά επίπεδα αντιπηκτικού λύκου μπορεί να ληφθούν κατά λάθος ως ανεπάρκεια παράγοντα πήξεως, γι' αυτό και είναι απαραίτητο να αποδειχθεί η εξάρτηση

από φωσφολιπίδια. Άτομα με θρομβοκυτταροπενία ή ανεπάρκεια του παράγοντα II και θετικά σε αντιπηκτικό λύκου εμφανίζουν κίνδυνο αιμορραγιών.

Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL IgG και IgM)

Τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACL) συχνά ανευρίσκονται σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Ανευρίσκονται επίσης σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες νόσους καθώς και σε ορισμένα άτομα χωρίς εμφανή υποκείμενη νόσο. Τα αυξημένα επίπεδα αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων συσχετίζονται σημαντικά με την παρουσία τόσο φλεβικών όσο και αρτηριακών θρομβώσεων, θρομβοκυτταροπενίας και επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών (EAA). Ο όρος «αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)» αναφέρεται σε ασθενείς που εμφανίζουν τις ανωτέρω κλινικές εκδηλώσεις παράλληλα με θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή «αντιπηκτικό λύκου». Το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως πρωτοπαθές όταν δεν συνυπάρχει συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Όταν οι ασθενείς εμφανίζουν συστηματικό ερυθηματώδη λύκο μαζί με αντιφωσφολιπινικά αντισώματα

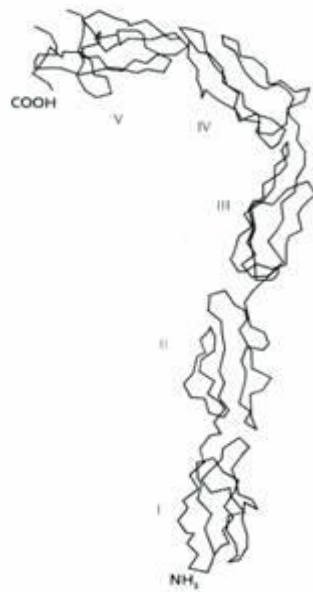
(με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις) τότε το σύνδρομο χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθές. Τα υψηλά επίπεδα IgG αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων είναι πιο διαδεδομένα και με μεγαλύτερη κλινική σημασία απ' ότι τα IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα όταν συσχετίζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις του «αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου». Αυξημένα επίπεδα IgA αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων εμφανίζονται επίσης συχνά σε

ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σχετικές διαταραχές. Τα επίπεδα των IgA αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων είναι σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο που εμφανίζουν αγγειακές επιπλοκές απ' ότι σε ασθενείς χωρίς αυτές τις επιπλοκές και σχετίζονται με προδιάθεση για θρομβώσεις, θρομβοκυτταροπενία και αποβολές. Παρατηρείται υψηλή συσχέτιση ανάμεσα σε θρομβώσεις, επαναλαμβανόμενες αποβολές και αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο APTT στους οποίους η παραγωγή των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων δεν έχει προκληθεί από λοιμώξεις ή φαρμακευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με το ιστορικό του ασθενούς, τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Εάν τα κλινικά ευρήματα υποδηλώνουν την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και ο ασθενής είναι αρνητικός για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα, θα πρέπει να προσδιοριστεί το «αντιπηκτικό λύκου» για επιβεβαίωση του αρνητικού αποτελέσματος. Ο ασθενής χαρακτηρίζεται θετικός για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εάν η μία ή και οι δύο αναλύσεις δίδουν θετικά αποτελέσματα. Το αντιπηκτικό του λύκου και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ανιχνεύονται μαζί στο 70% περίπου των ασθενών με «αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο». Το αντιπηκτικό λύκου ανιχνεύεται στο 20- 40% και τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα στο 45% ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Ασθενείς με πρόσφατη ή παλαιά σύφιλη εμφανίζουν θετικά IgG αντικαρδιολιπινικά αντισώματα σε ποσοστό περίπου 40%.

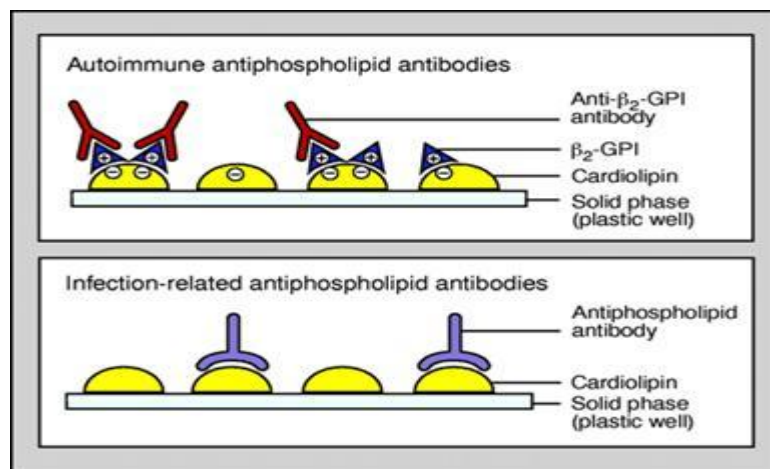
Η β2-γλυκοπρωτεΐνη I (β2-GPI) είναι παρούσα στο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 300 μg/ml (0.25 με 5.0 μM) και αποτελεί φυσικό αναστολέα της πήξεως. Συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στον πλακούντα, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα ηπατοκύτταρα αλλά η μεγαλύτερη πηγή σύνθεσής της είναι το ήπαρ. Η τρισδιάστατη δομή του μορίου της αποτελείται από 5 περιοχές. Η β2-GPI συνδέεται σε μια κυτταρική μεμβράνη με την περιοχή V, οι περιοχές III και IV είναι γλυκοζυλιωμένες και έτσι προστατευμένες από αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες, ενώ οι περιοχές I και II είναι εκτεθειμένες μακριά από την κυτταρική μεμβράνη και παρέχουν θέσεις πρόσδεσης για τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Η φυσιολογική λειτουργία της β2-GPI δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί: πιστεύεται ότι δρα ως φυσική αντιπηκτική πρωτεΐνη αναστέλλοντας το μηχανισμό της πήξης στο στάδιο επαφής καθώς και την επαγόμενη από το ADP συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι μια υποομάδα αντιφωσφολιπιδικών αυτοαντισωμάτων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου αναγνωρίζουν επίτοπο στη περιοχή I της β2-GPI αποτελούμενη από Gly40-Arg43 τα οποία επάγουν το σχηματισμό διμερών ή/και πενταμερών της β2-GPI αυξάνοντας τη συγγένεια των αντι-β2-GPI ανοσοσυμπλεγμάτων και επάγουν την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων:

1. αυξάνοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης,
2. αυξάνοντας την έκκριση κυτταροκινών,
3. αυξάνοντας το μεταβολισμό αραχιδονικού οξέος,

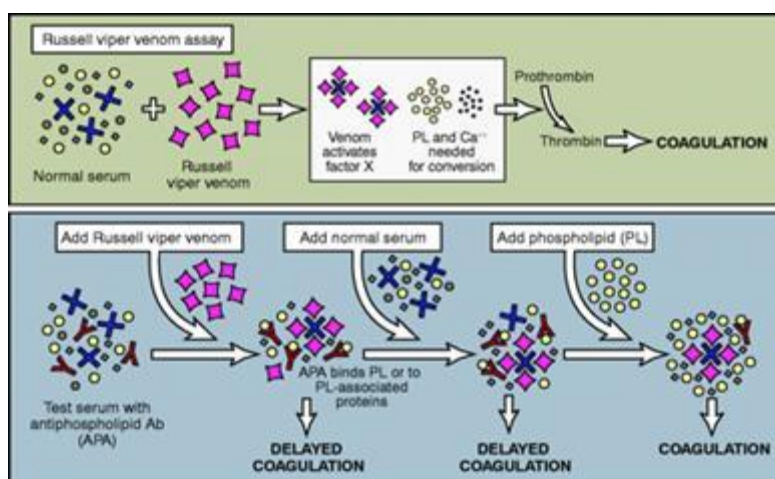
Όλες οι παραπάνω μεταβολές επάγουν την προφλεγμονώδη αντίδραση και πιθανόν τον προπηκτικό φαινότυπο του ενδοθηλίου. Τα anti-B2-GPI έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν και να προκαλούν διμερισμό της B2-GPI η οποία αυξάνει την δεσμευτική ικανότητα- συγγένεια των κυττάρων- φωσφολιπιδικών επιφανειών και επάγει την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου των αιμοπεταλίων και του συμπληρώματος.



τρισδιάστατη δομή μορίου β2-γλυκοπρωτεΐνης I .Η περιοχή V είναι αυτή που δεσμεύει φωσφολιπίδια



ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με ELISA



: ανίχνευση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων μέσω της ανίχνευσης του αντιπηκτικού του λύκου

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα προκαλούν θρομβώσεις λόγω :

1) Ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

2) Ενεργοποίηση ή δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων

3) την παρεμβολή τους στην Protein C, TM και προθρομβίνη

Η Β2-GpI αναστέλλει φυσιολογικά την δραστηριότητα του PAI-1(αναστολέας του ενεργοποιημένου πλασμινογόνου) . Ο PAI-1 επικαλύπτεται από την Β2-GpI συνεπώς η Β2-GpI ρυθμίζει την εξωγενή ινοδύλυση μειώνοντας τη δραστηριότητα του PAI-1. Σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και παρουσία anti-B2-GpI επέρχεται απορρύθμιση του ινοδωλυτικού μηχανισμού με αύξηση της δραστηριότητας του PAI-1 έχοντας ως αποτέλεσμα τις ενδεχόμενες θρομβώσεις. Σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα της λιποπρωτεΐνης α (Lpα). Η Lp α αναστέλλει την ινωδολυτική δραστηριότητα όχι μόνο σαν ανασταλτής του t-PA αλλά αυξάνοντας και την έκφραση του PAI-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι, σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο η ινωδολυτική δραστηριότητα αναστέλλεται λόγω αύξησης των επιπέδων και της δραστικότητας του PAI-1 στο πλάσμα. Στη μείωση της ινωδολυτικής δραστηριότητας των ασθενών συμβάλλουν και διαταραχές της δραστικότητας της προκαλλικρεΐνης. Σε μερικούς ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, τα APS abs, αυξάνουν την παραγωγή θρομβοξάνης B2 (TX B2) πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα μετά από διέγερση με κολλαγόνο ή αραχιδονικό οξύ, που φαίνεται ότι οφείλεται στην αναγνώριση φωσφολιπιδικών ή φωσφολιποπρωτεϊνικών επιτόπων επί των αιμοπεταλίων, δράση που δεν ασκείται σε εν ηρεμία αιμοπετάλια. Τα APS abs εμποδίζουν την ανασταλτική δράση της β2-GPI επί των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας την παραγωγή Xa και την θρομβωτική διάθεση. Ένα από τα πλέον σταθερά ευρήματα επί του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι η σημαντικά αυξημένη απέκκριση με τα ούρα μεταβολιτών της εκ των αιμοπεταλίων προερχόμενης TXA2 (Θρομβοξάνης) και η μικρότερη αύξηση των μεταβολιτών της PGI2 από το αγγειακό ενδοθήλιο. Παρακολούθηση για ένα χρόνο ασθενών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, έδειξε σταθερή αύξηση της TXB2, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της συνεχούς και όχι παροδικής in vivo ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σ'

αυτούς τους ασθενείς. Τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με την ανεπαρκή παραγωγή PGI₂ από το αγγειακό ενδοθήλιο, οδηγούν σε ανισορροπία της σχέσης TXA₂/PGI₂ *in vivo*, εις βάρος της PGI₂ που αποτελεί ισχυρό αγγειοδιασταλτικό και ανασταλτικό παράγοντα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων παράγοντα, ευνοώντας προθρομβωτική κατάσταση.

Η Ανεξίνη V ανήκει σε μια μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών. Έχουν ήδη περιγραφεί τα γονίδια αρκετών εκατοντάδων ανεξινών σε διάφορα είδη, πολλές των οποίων ανήκουν σε φυτικά είδη. Η ανεξίνη V (γνωστή παλιότερα ως πλακουντιακή αντιπηκτική πρωτεΐνη I ή αγγειακό αντιπηκτικό) έχει απομονωθεί από τον ανθρώπινο πλακούντα και τα αγγεία και είναι πρωτεΐνη με ισχυρή *in vitro* αντιπηκτική δραστηριότητα, λόγω της μεγάλης συγγένειάς της με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια και της ικανότητάς της να εκτοπίζει τους παράγοντες πήξης από τις φωσφολιπιδικές επιφάνειες. Η φυσιολογική της συγκέντρωση στο πλάσμα είναι < 10 ng / ml. Η ανεξίνη-V με την ισχυρή δέσμευσή της με τα αρνητικώς φορτισμένα φωσφολιπίδια σχηματίζει προστατευτικό αντιπηκτικό κέλυφος επί των κυττάρων των αγγείων. Τα συμπλέγματα αντι-β₂-GPI αντισωμάτα/β₂-GPI, προκαλούν ρήξη αυτού του προστατευτικού κελύφους και συνεπώς προδιαθέτουν σε θρομβώσεις του πλακούντα και απώλεια εμβρύων. Αν αυτό το κέλυφος ανεξίνης-V υπάρχει *in vivo* δεν είναι

εξακριβωμένο .Σε ποντικούς η χορήγηση αντισωμάτων έναντι της ανεξίνης-V προκαλεί έμφρακτα στον πλακούντα με απώλεια του κυήματος, που σημαίνει ότι είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας του πλακούντα. Επί προεκλαμψίας έχει διαπιστωθεί μειωμένη έκφραση ανεξίνης-V στην τροφοβλάστη του πλακούντα και μάλιστα ο βαθμός μείωσης σχετίζεται με τον βαθμό αύξησης των δεικτών ενεργοποίησης της πήξης. Από τις παραπάνω μελέτες είναι εμφανές ότι η ανεξίνη-V έχει θρομβορυθμιστική δράση στον πλακούντα και στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Ο TF (Ιστικός παράγοντας) αποτελεί το φυσιολογικό πυροδοτικό μηχανισμό της πήξης του αίματος αλλά και τον κύριο πυροδοτικό μηχανισμό της πήξης στη θρόμβωση. Ο TF είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη, μέλος της υπεροικογένειας των υποδοχέων κυτταροκινών, που εκφράζεται συστηματικά στην επιφάνεια πολλών τύπων κυττάρων όχι όμως στα ενδοθηλιακά κύτταρα ούτε στα κύτταρα του περιφερικού αίματος (όχι τουλάχιστον σε λειτουργικώς δραστική μορφή). Αποτελεί υψηλής συγγένειας υποδοχέα για τους FVII/VIIa και απαραίτητο συμπαράγοντα του VIIa, ώστε να μετατρέπει αποτελεσματικά το υπόστρωμά του, τον FIX και τον FX σε FIXa και FXa. Ο ανασταλτής της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI) αναστέλλει και τον FVIIa και τον FXa, σχηματίζοντας τετραμερές σύμπλεγμα (TFPI, TF, VIIa, Xa) μέσω αντίδρασης που χρειάζεται Ca^{++} και αρνητικώς φορτισμένα φωσφολιπίδια. Μικρό ποσοστό του TFPI αποθηκεύεται στα αιμοπετάλια από τα οποία

απελευθερώνεται κατά την ενεργοποίηση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και άλλα κύτταρα που έρχονται σε επαφή με το αίμα, δεν εκφράζουν υπό κανονικές συνθήκες TF. Τα κύτταρα αυτά συνθέτουν και εκφράζουν TF μετά την ενεργοποίησή τους από λιποπολυσακχαρίτες και μερικές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η αυξημένη TF δραστηριότητα εμπλέκεται σε πολλές θρομβωτικές και υπερπηκτικές καταστάσεις. Αυξημένη έκφραση TF στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μονοκύτταρα παρατηρείται σε ασθενείς με καρκίνο, Gramm αρνητική σήψη, αθηρωμάτωση και στην επαγόμενη από ΟΚΤ3 υπερπηκτικότητα μετά μεταμόσχευση νεφρών. Ο ορός, το πλάσμα, η κεκαθαρμένη ολική IgG και τα αντι-β2-GPI αντισώματα από ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αυξάνουν την έκφραση TF και της προπηκτικής δραστηριότητας στα μονοκύτταρα. Η αυξημένη TF δραστηριότητα σχετίζεται με τα IgM αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και ιστορικό θρομβώσεων. Πειραματικά δεδομένα συνηγορούν ότι τα αντι-β2-GPI αυτοαντισώματα παίζουν σημαντικό ρόλο στην αυξημένη έκφραση TF των μονοκυττάρων ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Επίσης έχουν προσδιορισθεί και αυτοαντισώματα έναντι του TFPI σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο τα οποία συσχετίζονται με αρτηριακές θρομβώσεις και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Η οδός της PC/PS παίζει ρόλο κλειδί στη ρύθμιση της αιμόστασης, αφού η APC αποτελεί ισχυρό φυσιολογικό

ανασταλτή των FVa και FVIIIa, και περιορίζει τον σχηματισμό θρομβίνης.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα πιθανόν προκαλούν:

1. αναστολή του σχηματισμού θρομβίνης
2. μείωση της ενεργοποίησης της PC από το σύμπλεγμα θρομβίνη-TM
3. αναστολή του σχηματισμού του συμπλέγματος της PC
4. αναστολή της δραστηριότητας της APC άμεσα ή μέσω της PS
5. αντισώματα έναντι των υποστρωμάτων της APC, των FVa και FVIIIa
6. επίκτητη APC-R

Η PS κυκλοφορεί στο πλάσμα ως ελεύθερη και ως συνδεδεμένη με την ρυθμιστική πρωτεΐνη, συστατικό του συμπληρώματος, την C4b δεσμευτική πρωτεΐνη. Μόνο το ελεύθερο κλάσμα της PS δρα ως φυσικός ανασταλτής της πήξης. Το σύμπλεγμα APC/PS αδρανοποιεί τους FVa και FVIIIa επί της επιφάνειας των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων ή πιθανόν και άλλου τύπου κυττάρων. Οι επιφάνειες αυτές μετά την ενεργοποίησή τους από διάφορους διεγέρτες, εκφράζουν φωσφολιπίδια και κυρίως φωσφατιδυλοσερίνη, φωσφατιδυλοχολίνη και φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, η οποία φαίνεται ότι είναι εντελώς απαραίτητη για την λειτουργία της PC. Πιστεύεται ότι τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

ανταγωνίζονται την APC για τις μεμβρανικές δεσμευτικές θέσεις ή παρεμβαίνουν με την ειδική, εξαρτώμενη από τη φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE), λειτουργία της APC.

Σε αρκετές μελέτες ασθενών με Αντιπηκτικό Λύκου, έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα PS, η επίκτητη αυτή ανεπάρκεια ενδέχεται να οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι της PS, ενώ σε άλλες μελέτες έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα C4b δεσμευτικής πρωτεΐνης. Τα αντιπροθρομβινικά αντισώματα στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συνδέονται με χαμηλή συγγένεια με την προθρομβίνη. Μια υπόθεση για την ερμηνεία της προδιάθεσης σε θρόμβωση στην περίπτωση αυτή είναι μέσω της διαταραχής της λειτουργίας της APC από τα συμπλέγματα αντιπροθρομβινικά αντισώματα/προθρομβίνη που ανταγωνίζονται για τις δεσμευτικές θέσεις με την φωσφατιδυλοσερίνη. Τα αρνητικά φορτισμένα μεμβρανικά κυτταρικά φωσφολιπίδια, η φωσφατυδιλοσερίνη (PS) βρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά στην εσωτερική κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης και η καρδιολιπίνη εντοπίζεται πρωταρχικώς στις μιτοχονδριακές μεμβράνες. Έτσι, και τα δύο αυτά αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια δεν είναι προσιτά στα κυκλοφορούντα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Από τα επαμφοτερίζοντα φωσφολιπίδια, η φωσφατιδυλοχολίνη (PC) εκφράζει προτίμηση προς την εξωτερική πλευρά και η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE) κυρίως προς την εσωτερική πλευρά της μεμβράνης. Η απουσία αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων από την εξωτερική επιφάνεια του κυττάρου

σε συνδυασμό με την έλλειψη αντιδραστικότητας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με τα ακέραια κύτταρα σημαίνει ό,τι η δέσμευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με τα κύτταρα προϋποθέτει διαταραχή των λιπιδίων της μεμβράνης. Ανακατανομή των λιπιδίων της μεμβράνης παρατηρείται τυπικά κατά την απόπτωση αλλά και σε αρκετές φυσιολογικές καταστάσεις, όπως κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η προκύπτουσα έκθεση αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων προς την εξωτερική επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων είναι κριτικής σημασίας για την έναρξη του μηχανισμού πήξης. Η βλάβη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η δρεπάνωση των ερυθρών προκαλούν αναδιάταξη των αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων από την εσωτερική επιφάνεια του κυττάρου προς την εξωτερική. Κατά την απόπτωση των κυττάρων μεταξύ των ποικίλων μορφολογικών και βιοχημικών μεταβολών επέρχεται και αναδιάταξη των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης. Η β2-GPI δεσμεύεται εκλεκτικά με τις αποπτωτικές μεμβράνες (όχι όμως με τις μεμβράνες των ζώντων κυττάρων) σχηματίζοντας επίτοπο αναγνωριζόμενο από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Επιπλέον, οι οξειδωτικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά την απόπτωση, έχουν σχέση με τη δημιουργία ή/και την αντιδραστικότητα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι οξειδωτικές τροποποιήσεις των φωσφολιπιδίων και των συμπλεγμάτων φωσφολιπίδια – δεσμεύουσες φωσφολιπίδια πρωτεΐνες, δημιουργούν νέους επιτόπους που μπορούν να

δρουν ως αντιγόνα. Το κύριο αντιγόνο που αναγνωρίζεται από τα αντιφωσφολιπιδικά αυτοαντισώματα είναι η β2-GPI.

Οι νέοι επίτοποι προκύπτουν όχι μόνο από χημικές τροποποιήσεις των υπαρχόντων επιτόπων αλλά και από την έκθεση «κρυμμένων» φυσιολογικά εντός των φωσφολιπιδίων ή των συμπλεγμάτων φωσφολιπίδια–δεσμεύουσες φωσφολιπίδια πρωτεΐνες, επιτόπων. Παρά τους πολλούς προαναφερθέντες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που έχουν προταθεί για την ερμηνεία των κλινικών εκδηλώσεων του αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, φαίνεται ότι ο ακριβής μηχανισμός των θρομβώσεων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Η εμφάνιση ενός θρομβωτικού επεισοδίου απαιτεί την σύμπτωση πολλών παραγόντων που προδιαθέτουν σε θρόμβωση, παραγόντων κληρονομικών, επίκτητων, αλλά και παραγόντων που πυροδοτούν τη θρόμβωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η κλινική εικόνα του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι τόσο ετερογενής, ώστε μπορεί να αφορά οποιαδήποτε ειδικότητα:

1. εν τω βάθει φλεβικές θρομβώσεις κάτω άκρων με ή χωρίς πνευμονική εμβολή, αλλά και θρομβώσεις σε οποιοδήποτε σημείο της φλεβικής κυκλοφορίας (επιπολείς θρομβώσεις, θρομβώσεις μεσεντερίου, πυλαίας, ενδοκρανιακών φλεβών και φλεβών του αμφιβληστροειδούς)

2. αρτηριακές θρομβωτικές εκδηλώσεις με συχνότερα τα ισχαιμικά Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια , αλλά μπορεί να παρατηρηθεί και έμφραγμα μυοκαρδίου, περιφερική γάγγραινα, απόφραξη οποιουδήποτε σημείου του αρτηριακού δένδρου, περιλαμβανομένων των αρτηριών του νεφρού, των επινεφριδίων, της μεσεντερίου
3. μικροαγγειακές θρομβώσεις οποιουδήποτε οργάνου ή συστήματος
4. καρδιακές διαταραχές
5. νευρολογικές εκδηλώσεις
6. δερματική πελίωση, έλκη και νεκρώσεις δέρματος
7. αυτοάνοση θρομβοπενία
8. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία



Εικόνα: Δικτυωτή πελίωση

Νευρολογικές εκδηλώσεις αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου

1. Αγγειακά Εγκεφαλικά Επισόδια: παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, ισχαιμικά ΑΕΕ, σύνδρομο Sneddon (μη φλεγμονώδης αποφρακτική νόσος των αρτηριών του εγκεφάλου [παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, ισχαιμικά ΑΕΕ] που προσβάλλει κυρίως γυναίκες πριν ή κατά τη μέση ηλικία, παρουσία εκτεταμένης δικτυωτής πελίωσης)
2. Οξεία ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
3. Θρόμβωσης φλεβών του εγκεφάλου
4. Νόσος Μογατογα
5. Σπασμοί
6. Ημικρανίες

7. Εγκάρσια μυελοπάθεια
8. Μυασθένεια gravis

Διάχυτες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

1. Γενικευμένοι σπασμοί
2. Κεφαλαλγίες (εκτός της ημικρανίας)
3. Γνωστική δυσλειτουργία
4. Άνοια
5. Κατάθλιψη
6. Ψύχωση

Οφθαλμολογικές εκδηλώσεις

Η οφθαλμολογική εξέταση πρέπει να αποτελεί μέρος της κλινικής εκτίμησης κάθε ασθενούς με επιβεβαιωμένο ή και ύποπτο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

1. amaurosis fungax σημαίνει ισχαιμία εγκεφάλου
2. ισχαιμική οπτική νευροπάθεια
3. οπτική νευρομυελίτις
4. αγγειοαποφρακτική αμφιβληστροειδοπάθεια λόγω μικροθρομβώσεων
5. απώλεια όρασης

6. οξεία πολυεστιακή οπίσθια πλακοειδής μελαχρωστική επιθηλιοπάθεια

Καρδιολογικές εκδηλώσεις

1. Βλάβες των καρδιακών βαλβίδων, από πάχυνση των βαλβίδων έως Libman-Sachs (άσηπτη) ενδοκαρδίτιδα +/- εμβολή
2. Θρομβωτική και αθηροσκληρυντική απόφραξη στεφανιαίων
3. Υπερτροφία και διαστολική ή συστολική δυσλειτουργία κοιλιών
4. Ενδοκαρδιακοί θρόμβοι
5. Πνευμονική υπέρταση

Οι βαλβιδοπάθειες επί αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου φαίνεται ότι οφείλονται στο σχηματισμό και την οργάνωση θρόμβων επί των καρδιακών βαλβίδων ως αποτέλεσμα των προθρομβωτικών διαταραχών.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Τα κριτήρια ταξινόμησης του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου καταρτίστηκαν αρχικά το 1998 (Sapporo criteria), και αργότερα το 2004 (Sydney criteria) προσφέροντας μια βάση πάνω στην οποία μπορεί να γίνει μια αντικειμενική ταξινόμηση των ασθενών που έχουν αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Σύμφωνα με τα παραπάνω ένας ασθενής λέμε ότι εμφανίζει αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εάν έχει τουλάχιστον 1 κλινικό κριτήριο και τουλάχιστον 1 εργαστηριακό κριτήριο. Δηλαδή οι ασθενείς πρέπει να έχουν αγγειακή θρόμβωση ή επιπλοκές κύησης (κυρίως καθ' έξιν αποβολές) και να ανιχνεύονται στο αίμα τους μεσαία προς υψηλά επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (IgM ή IgG ισοτύπου), κυρίως αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή αντιπηκτικό του λύκου ή και τα δύο. Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων πρέπει να διαπιστώνεται σε τουλάχιστον 2 συνεχείς μετρήσεις που απέχουν μεταξύ τους 6 εβδομάδες έτσι ώστε να διακρίνουμε την επίμονη παρουσία των αυτοαντισωμάτων στο πλάσμα του αίματος από την παροδική αύξηση των τίτλων τους που μπορεί να οφείλεται σε μια λοίμωξη ή στην χρήση κάποιων φαρμάκων. Γενικά το αντιπηκτικό του λύκου χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη ειδικότητα για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ενώ τα αντικαρδιολιπινικά αντισώματα έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία. Η ειδικότητα των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων αυξάνει και είναι υψηλότερη για τα IgG σε σχέση με τα IgM. Αναφέρεται ότι τα παραπάνω κριτήρια έχουν ευαισθησία που αγγίζει το 71% και

ειδικότητα περίπου 98% .Με βάση τα στοιχεία αυτά, είναι πιθανόν να υπάρχουν ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια εξαιτίας της παρουσίας ασυνήθιστων κλινικών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Για παράδειγμα, κλινικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αλλά δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια είναι η δικτυωτή πελιδνώση (μαρμαροειδές δέρμα), η βαλβιδοπάθεια, η παροδική εγκεφαλική ισχαιμία, η μικροαγγειοπαθητική νεφροπάθεια, ενώ εργαστηριακά ευρήματα που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια είναι η αιμολυτική αναιμία και η θρομβοκυτοπενία. Η θρόμβωση που σχετίζεται με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συμβαίνει σε αρτηρίες και σε φλέβες, αφορά τόσο τα μεγάλα όσο και τα μικρά αγγεία και είναι δυνατόν να προσβάλλει οποιοδήποτε αγγειακό ενδοθήλιο του ανθρώπινου σώματος. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονική εμβολή, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελούν τις πιο συχνές θρομβωτικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Σταθερό χαρακτηριστικό του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι το ότι τα θρομβωτικά επεισόδια επαναλαμβάνονται. Μια φλεβική θρόμβωση θα ακολουθηθεί από άλλη μια φλεβική θρόμβωση στο 75% των περιπτώσεων και μία αρτηριακή θρόμβωση θα ακολουθηθεί από άλλη μία αρτηριακή θρόμβωση στο 92% των περιπτώσεων. Επιπλέον παράγοντες κινδύνου συνήθως ανευρίσκονται στην θρόμβωση που σχετίζεται με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (εγκυμοσύνη, χειρουργικές επεμβάσεις, υπέρταση, κάπνισμα). Τα αντιφωσφολιπιδικά κριτήρια διαφοροποιούνται μεταξύ των επιπλοκών κύησης που συμβαίνουν

πριν και μετά τις 10 εβδομάδες κύησης. Αυτό βασίζεται σε παρατηρήσεις στον γενικό πληθυσμό όπου οι αποβολές πριν την 10η εβδομάδα κύησης είναι συχνές (10-15% των αναγνωρισμένων κυήσεων) ενώ οι αποβολές μετά την 14η εβδομάδα κύησης είναι σπάνιες (περίπου 2%). Περισσότερες από τις μισές σποραδικές αυτόματες αποβολές που συμβαίνουν πριν την 10η εβδομάδα της κύησης σχετίζονται με χρωμοσωματικές ανωμαλίες και σε πολλές περιπτώσεις ορατό έμβρυο ποτέ δεν σχηματίζεται. Επιπλέον τα APS κριτήρια αναγνωρίζουν ότι ένας πρόωρος τοκετός που συνοδεύεται από σοβαρή προεκλαμψία ή σοβαρή πλακουντιακή ανεπάρκεια είναι ανάλογος με μια αποβολή που μπορεί να συμβεί μετά τις 14 εβδομάδες κύησης .

BOX 1: Criteria for the classification of definite antiphospholipid syndrome

Definite antiphospholipid antibody syndrome is considered to be present if at least 1 of the clinical criteria and one of the laboratory criteria are met

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis

One or more clinical episodes of arterial, venous or small-vessel thrombosis in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by imaging or Doppler studies or histopathology, with the exception of superficial venous thrombosis. For histopathology confirmation, thrombosis should be present without significant inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

- a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented ultrasonography or by direct examinations of the fetus, **or**
- b) One or more premature births of a morphologically normal neonate at or before the 34th week of gestation because of severe pre-eclampsia or eclampsia, of severe placental insufficiency, **or**
- c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b or c above.

Laboratory criteria

- 1. Anticardiolipin antibody of IgG and/or IgM isotype in blood, present in medium or high titer, on two or more occasions, at least 6 weeks apart, measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay b-glycoprotein-I- dependent anticardiolipin antibodies.
- 2. Lupus anticoagulant present in plasma, on two or more occasions at least six weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/ Phospholipid-Dependent Antibodies) in the following steps:
 - a) Prolonged phospholipid- dependent coagulation demonstrated on a screening test, e.g activated partial thromboplastin time, kaolin clotting time, dilute Russell's viper venom time, dilute prothrombin time, Textarine time.
 - b) Failure to correct the prolonged coagulation time on the screening test by mixing with normal platelet-poor plasma.
 - c) Shortening or correction of the prolonged coagulation time on the screening test by the additions of excess phospholipid.
 - d) Exclusion of other coagulopathies, e.g factor VIII Inhibitor of heparin, as appropriate.

From Wley Lux (Arthritis Rheum 1999)

Παρά το γεγονός ότι οι κλινικές εκδηλώσεις συσχετίζονται πιο καθαρά με την παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στο πρωτοπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο , δεν υπάρχουν διαφορές στις κλινικές εκδηλώσεις που προκαλούν τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ανάμεσα στο πρωτοπαθές και το δευτεροπαθές αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Θρόμβωση. Είναι η πιο συχνή εκδήλωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και μπορεί να προσβάλλει τα αγγεία οποιουδήποτε οργάνου. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση των κάτω άκρων παρατηρείται στο 55% των ασθενών με το σύνδρομο και οι μισοί εξ αυτών υφίστανται πνευμονική εμβολή λόγω απόσπασης ενός μικρού τμήματος θρόμβου από έναν οργανωμένο θρόμβο στα κάτω άκρα και ενσφήνωσής του σε κλάδο της πνευμονικής αρτηρίας. Η αρτηριακή θρόμβωση προκαλεί παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια στο 50% περίπου των περιπτώσεων. Άλλες ανατομικές περιοχές που προσβάλλονται από την αρτηριακή θρόμβωση είναι η καρδιά λόγω θρόμβωσης και απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων στο 25% των περιπτώσεων, οι οφθαλμοί (έμφρακτο αμφιβληστροειδούς), οι νεφροί (θρόμβωση νεφρικής αρτηρίας) και περιφερικές αρτηρίες στο υπόλοιπο 25% των περιπτώσεων. Δεν είναι όλα τα επεισόδια ισχαιμίας και εμφράκτων αποτέλεσμα θρόμβωσης. Έμβολα μπορούν να αποσπαστούν από τις εκβλαστήσεις της αορτικής ή της μιτροειδούς βαλβίδας που παρατηρούνται στο 4% ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

και να προκαλέσουν απόφραξη κλάδων αγγείων της κυκλοφορίας. Η προσβολή των οργάνων σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο μπορεί να είναι οξεία και γρήγορα εξελισσόμενη ή χρόνια, κλινικά σιωπηλή και ύπουλη. Ανάλογα με το μέγεθος των αγγείων που προσβάλλονται, η οργανική ανεπάρκεια έχει δύο κύριες αιτίες, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και ισχαιμία λόγω θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Επιπλοκές κύησης . Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών στις γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα είναι μεγαλύτερος από την 10η εβδομάδα κύησης και μετά. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο γενικό πληθυσμό όπου οι αυτόματες αποβολές είναι συχνότερες στις πρώτες 9 εβδομάδες κύησης. Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν όμως ότι και σε γυναίκες με ιστορικό καθ' έξιν αποβολών πριν τη 10η εβδομάδα κύησης ανιχνεύονται αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα σε ποσοστά 10 με 20 % χωρίς την ύπαρξη άλλων κλινικών εκδηλώσεων.

Έτσι στα κριτήρια Sapporo και Sydney που αφορούν τις επιπλοκές κύησης, για να διαγνώσουμε αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σε μία ασθενή θα πρέπει αυτή να έχει ιστορικό 1 ή περισσότερων ανεξήγητων αποβολών από τη 10η ως την 34η εβδομάδα κύησης είτε 3 ή περισσότερες αποβολές κατά την διάρκεια των πρώτων 9 εβδομάδων κύησης. Υπάρχουν επίσης στοιχεία ότι γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν πρόωρο τοκετό ή ενδομήτρια επιβράδυνση της ανάπτυξης του εμβρύου IUGR εξαιτίας υπέρτασης και ανεπάρκειας πλακούντα συνεπεία της θρομβοεμβολικής νόσου. Οι επιπλοκές κύησης στις

γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο προκύπτουν λόγω ελαττωμένης αιμάτωσης του πλακούντα συνεπεία της τοπικής θρόμβωσης, η οποία πιθανώς προκαλείται μέσω της αλληλεπίδρασης των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων με την ανεξίνη V της τροφοβλάστης που έχει σαν αποτέλεσμα την αναστολή της αντιπηκτικής της δράσης. Τα aPL μπορούν επίσης να ελαττώσουν την παραγωγή ορμονών από την τροφοβλάστη και να οδηγήσουν έτσι σε πλακουντιακή ανεπάρκεια και αυτόματες αποβολές.

Άλλες εκδηλώσεις **που** σχετίζονται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι η θρομβοκυτοπενία (40-50%), η δικτυωτή πελιδνώση, η αιμολυτική αναιμία (14-23%), και η νεφροπάθεια που μόλις πρόσφατα αναγνωρίστηκε ως συνέπεια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Οι γυναίκες ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και προσβολή των νεφρών από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα έχουν κατά κανόνα αυξημένη αρτηριακή πίεση, γεγονός που αποτελεί έναν επιπλέον σοβαρό κίνδυνο για την εγκυμοσύνη τους και που μπορεί να οδηγήσει στις επιπλοκές που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Τέλος αναφέρεται το καταστροφικό APS που εμφανίζεται σε μια μειοψηφία ασθενών. Αυτό περιλαμβάνει προσβολή πολλαπλών οργάνων (τουλάχιστον 3) με δραματική εξέλιξη των συμπτωμάτων μέσα σε μέρες ή βδομάδες. Παρόλο που προσβάλλονται μεγάλα αγγεία, τυπικά στο καταστροφικό APS παρατηρείται οξεία θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια σε πολλαπλά όργανα (νεφρά, πνεύμονες κεντρικό νευρικό σύστημα, καρδιά, δέρμα). Χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα.

Αιμορραγία: Οι αιμορραγίες στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι σχετικά ασυνήθεις και όταν παρατηρούνται συνήθως είναι δευτεροπαθείς οφειλόμενες σε:

1. σοβαρή θρομβοπενία→αυτοαντισώματα έναντι των αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνών (αιμοπετάλια $<100-150 \times 10^3$ μ ανευρίσκεται στο 20% των ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και $>40\%$ αυτών με υποκείμενη αυτοάνοση νόσο)
2. λειτουργική διαταραχή των αιμοπεταλίων
3. υποπροθρομβιναιμία
4. στην υποκείμενη νόσο

Διαφορική διάγνωση

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι μια υπερπηκτική κατάσταση στην οποία η θρόμβωση αφορά αρτηρίες και φλέβες. Άλλες καταστάσεις που οδηγούν σε θρόμβωση είναι η υπεργλοιότητα του αίματος, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, ομοκυστεϊναιμία, η επαγόμενη από την ηπαρίνη θρομβοκυτοπενία και πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Ενδέχεται βέβαια κάποιες από αυτές τις καταστάσεις να συνυπάρχουν με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και να επιτείνουν τη θρόμβωση.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν το πρώτο τους θρομβωτικό επεισόδιο πρέπει να ελεγχθούν για αντικαρδιολιπινικά αντισώματα και με

άλλες μεθόδους ευαίσθητες για το αντιπηκτικό του λύκου. Σημειώνεται ότι ο φυσιολογικός χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης δεν αποκλείει την παρουσία αντιπηκτικού του λύκου. Η διάγνωση είναι επίσης δύσκολη σε περιπτώσεις αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου που διαδράμουν χρονίως και ύπουλα με προοδευτική ανεπάρκεια οργάνων.

Παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης (η παρατεταμένη στάση – κατάκλιση, ο αγγειακός τραυματισμός, φάρμακα όπως τα αντισυλληπτικά από του στόματος, οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία) και συνυπάρχουν με APS θα πρέπει να διαγιγνώσκονται και να εξαλείφονται ή να ελαττώνονται. Κάτι τέτοιο μπορεί και από μόνο του να αποτελέσει θεραπεία του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου καθώς με την εξάλειψη ή μείωση των παραγόντων κινδύνου δεν υπάρχει το «δεύτερο χτύπημα» που σε πολλές περιπτώσεις είναι αναγκαίο για την εκδήλωση των συμπτωμάτων του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

Για την ορθή διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαιτείται καλός διάλογος και επικοινωνία μεταξύ της κλινικής και του εργαστηρίου. Επιπλέον, η ανάγνωση των αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων από τους κλινικούς γιατρούς θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη την ηλικία του ασθενούς, τη χρήση φαρμάκων που επάγουν τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, την παρουσία λοιμώξεων, την χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και εάν υπάρχει συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, το βαθμό της ενεργότητας της νόσου. Ένα θετικό τεστ πρέπει πάντα να

επαναλαμβάνεται μετά από 8-12 εβδομάδες για να διαπιστώσουμε την επίμονη παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Εργαστηριακές – Διαγνωστικές Μέθοδοι

Μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων – είναι η ανοσοενζυματική μέθοδος προσδιορισμού (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay – ELISA). Από την ετερογενή ομάδα των aPL που ανιχνεύονται με την ELISA κλινικό ενδιαφέρον έχουν εκείνα τα αυτοαντισώματα που σχετίζονται περισσότερο με τις κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες που δεσμεύουν φωσφολιπίδια και όχι με μεμονωμένα φωσφολιπίδια. Η πιο συνήθης από αυτές τις πρωτεΐνες που δεσμεύουν φωσφολιπίδια είναι η β2-γλυκοπρωτεΐνη I η οποία και αποτελεί τον κύριο στόχο των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Παρόμοιο ρόλο με την β2-γλυκοπρωτεΐνη παίζουν και άλλες πρωτεΐνες που δεσμεύουν φωσφολιπίδια όπως είναι η προθρομβίνη, η πρωτεΐνη C, η πρωτεΐνη S, η αννεξίνη V .

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που δεσμεύουν μεμονωμένα φωσφολιπίδια ανιχνεύονται σε ασθενείς με λοιμώξεις όπως η σύφιλη, το AIDS και μετά από χρήση ορισμένων φαρμάκων . Αυτά τα αντισώματα συνήθως στερούνται κλινικής σημασίας αλλά η ELISA δεν μπορεί να διακρίνει μεταξύ αυτού του υποπληθυσμού αντισωμάτων χωρίς κλινικό ενδιαφέρον και των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων που σχετίζονται με τις κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.

Η παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων συνάγεται επίσης από την ανίχνευση του αντιπηκτικού του λύκου που είναι μια εξειδικευμένη ανοσοσφαιρίνη που παρατείνει το χρόνο πήξης του αίματος αλλά δεν προκαλεί αιμορραγική διαταραχή. Τα διεθνώς αναγνωρισμένα κριτήρια για την ανίχνευση και ταυτοποίηση του αντιπηκτικού του λύκου (LAC) απαιτούν τα ακόλουθα:

1. παράταση του χρόνου πήξεως σε μία τουλάχιστον δοκιμασία πήξεως (για παράδειγμα παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης aPTT). Αν ο aPTT είναι φυσιολογικός, τότε καταφεύγουμε σε πιο ευαίσθητες δοκιμασίες για το αντιπηκτικό του λύκου που είναι: RVVT (Russell Viper Venom Time), PNP (Platelet Neutralization Procedure), KCT (Kaolin Clotting Time)
2. αποτυχία διόρθωσης την *in vitro* αναστολής της πήξεως με την προσθήκη φυσιολογικού πλάσματος
3. διόρθωση της *in vitro* αναστολής πήξεως με την προσθήκη φωσφολιπιδίων .

Η αντιγονική ειδικότητα του αντιπηκτικού του λύκου περιλαμβάνει την προθρομβίνη και την β2-γλυκοπρωτεΐνη I .

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΠΟ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟΥ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟΥ.

Η μέση συχνότητα ανίχνευσης των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων του αντιπηκτικού λύκου και των αντισωμάτων έναντι της β2-GP I σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο είναι 20-30%. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της θρομβοεμβολικής νόσου σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και θετικά αντικαρδιολιπινικά αντισώματα ή/και αντιπηκτικό Λύκου κυμαίνεται στο 35-42%, αλλά και η χρόνια και σταθερή παρουσία των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (όχι μόνο σε περιόδους έξαρσης του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκο) είναι παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση και εμφάνιση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (όπως επί μακρόν υψηλοί τίτλοι IgG aCL). Η διερεύνηση για τη συνύπαρξη φλεγμονώδους αγγειοπάθειας είναι ο καλύτερος δείκτης επικινδυνότητας των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ενώ η προσπάθεια ελάττωσης του τίτλου τους με ανοσοτροποιοτική θεραπεία -απουσία κλινικών σημείων (όπως αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο - θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)- δεν είναι σκόπιμη. Σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, θετικό ιστορικό θρομβώσεων και αποβολών απαιτείται διά βίου αντιπηκτική και αντι-αιμοπεταλιακή αγωγή, γιατί η κλινική πορεία του δευτεροπαθούς αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι ανεξάρτητη από την ενεργότητα του Συστηματικού Ερυθηματώδη

Λύκου, αλλά η παρουσία του σαφώς επηρεάζει την πρόγνωση. Η παρουσία αναιμίας, θρομβοπενίας και δικτυωτής πελιδνώσης είναι μεγαλύτερη, ενώ είναι μικρότερη η επίπτωση αποβολών και αρτηριακών αποφράξεων στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σε έδαφος Συστηματικού Ερυθματώδη Λύκου, σε σχέση με το πρωτοπαθές. Η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, τα έλκη στις κνήμες και η θρομβοπενία τείνουν να παρουσιάζονται νωρίς στην πορεία ασθενών με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο και θετικό αντιπηκτικό του λύκου. Τις περισσότερες φορές όμως κατά τη διάγνωση, ευρήματα συμβατά με Συστηματικό Ερυθματώδη Λύκο είναι εμφανή και, επομένως, πριν να ορισθεί ως πρωτοπαθές το Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο, το κλινικό ιστορικό και ο εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητα. Ο υψηλός τίτλος ANA, η ύπαρξη αντι-ds DNA και αντι-Sm, καθώς και η παρουσία λεμφοπενίας, θα πρέπει να εγείρουν την πιθανότητα Συστηματικού Ερυθματώδη Λύκου. Επίσης, η βαλβιδική νόσος, η αιμολυτική αναιμία, η ουδετεροπενία και το χαμηλό συμπλήρωμα C4 είναι ισχυρές ενδείξεις δευτεροπαθούς αντιφωσφολιπικού συνδρόμου σε έδαφος Συστηματικού Ερυθματώδη Λύκου. Ο Piette έχει προτείνει ως κριτήρια αποκλεισμού για το πρωτοπαθές Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο (PAPS) τα εξής: εξάνθημα παρειάς, δισκοειδής λύκος, φωτοευαισθησία, στοματικά έλκη, αρθρίτιδα, ορογονίτιδα, υψηλός τίτλος αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), φαινόμενο Raynaud. Η παρουσία θρομβοεμβολικών επεισοδίων και υψηλών τίτλων IgG aCL αυξάνει τη θνητότητα του Συστηματικού Ερυθματώδη Λύκου στα πλαίσια δευτεροπαθούς αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Προτεινόμενα εμπειρικά κριτήρια

αποκλεισμού για τη διάκριση πρωτοπαθούς από σχετιζόμενο με Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι τα κάτωθι:

- Εξάνθημα παρειών (πεταλούδας)
- Δισκοειδές εξάνθημα
- Έλκη στόματος ή φάρυγγος (εξαιρείται η εξέλκωση ή διάτρηση του ρινικού διαφράγματος)
- Αληθινή αρθρίτιδα
- Πλευρίτιδα, σε απουσία πνευμονικής εμβολής ή αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας
- Περικαρδίτιδα, σε απουσία εμφράγματος ή ουραιμίας
- Επίμονη πρωτεϊνουρία μεγαλύτερη από 0,5gr/24ώρες εξαιτίας σπειραματονεφρίτιδας επιβεβαιωμένης με βιοψία, που οφείλεται σε ανοσοσυμπλέγματα
- Λεμφοπενία με λιγότερα από 1000/μl λεμφοκύτταρα
- Αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA (ds DNA) προσδιοριζόμενα με RIA ή Crithidia ανοσοφθορισμό
- Αντι-ENA αντισώματα
- ANA σε τίτλο μεγαλύτερο από 1:320
- Θεραπεία με φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν την εμφάνιση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων.

Η παρουσία ενός από αυτά τα κριτήρια αποκλείει τη διάγνωση του πρωτοπαθούς Αντιφωσφολιπιδικού Συνδρόμου. Η παρακολούθηση του ασθενούς για περισσότερο από 5 χρόνια μετά από την πρώτη κλινική συμπτωματολογία είναι απαραίτητη για να αποκλεισθεί (σχεδόν εντελώς) η επακόλουθη εκδήλωση του Συστηματικού Ερυθρηματώδη Λύκου.

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΙΚΟ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Κλινική εικόνα

Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο εκδηλώνεται ως επεισόδιο διάχυτης θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας που παρατηρείται σε <1% των ασθενών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και χαρακτηρίζεται από απόφραξη αγγείων καθώς και με τριών ή περισσότερων οργάνων και έχει ως αποτέλεσμα πολυοργανική ανεπάρκεια. Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συμβαίνει ως αποτέλεσμα προθρομβωτικού μικροαγγειακού περιβάλλοντος που ακολουθεί την εναπόθεση αντισώματος, την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και του καταρράκτη του συμπληρώματος.

Το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο κατά σειρά συχνότητας προσβάλλει: νεφρούς (78%), πνεύμονα (66%), ΚΝΣ (66%), δέρμα (50%), εγκέφαλο, καρδιά, κάνει θρομβοπενία, έμφρακτα όρχεων-ωοθηκών-μυελού των οστών-επινεφριδίων-παγκρέατος, νέκρωση προστάτη, ρήξη οισοφάγου, μεγάλες εξελκώσεις στομάχου-εντέρου. Η θνητότητα του καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι περίπου 50% και η διάγνωσή του είναι αρκετά δύσκολη διότι μιμείται βαριά σήψη ή DIC οποιασδήποτε αιτιολογίας. Το γιατί άλλοι ασθενείς αναπτύσσουν υποτροπιάζουσες θρομβώσεις μεγάλων αγγείων και άλλοι ταχέως εξελισσόμενες υποτροπιάζουσες θρομβώσεις μικρών αγγείων δεν είναι γνωστό.

Μερικοί από τους πυροδοτικούς μηχανισμούς είναι κοινοί και στο κλασσικό και στο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, ενώ άλλοι, μη καλώς ακόμη καθορισμένοι, παίζουν σημαντικό ρόλο μόνο στο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Το ενδιαφέρον είναι ότι οι κλασσικοί πυροδοτικοί μηχανισμοί (κλινοστατισμός, παχυσαρκία) και ακόμη πιο ενδιαφέρον οι κληρονομικοί θρομβοφιλικό παράγοντες δεν φαίνεται να οδηγούν σε καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Πιθανότατα αποτελεί πρωτοπαθή «αυτοάνοση» κατάσταση σχετιζόμενη με ↑ επίπεδα αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Οι μισοί περίπου ασθενείς με καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο δεν έχουν υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα (π.χ. Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο). Η εμφάνιση SIRS προφανώς οφείλεται στην πολύ μεγάλη απελευθέρωση κυτταροκινών και την ιστική νέκρωση (κυρίως του εντέρου) χαρακτηριστική του καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (απουσιάζει από άλλες καταστάσεις εκτεταμένης προσβολής των μικρών αγγείων, όπως π.χ. της TTP)

Τουλάχιστον 60% των ασθενών με καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχουν κάποιο πυροδοτικό παράγοντα όπως:

1. Λοιμώξεις.
2. Εγχειρήσεις (μείζονες και ελάσσονες)/τραύματα (λόγω ↑ απελευθέρωσης κυτταροκινών που προκαλούν διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας με ↑ έκφραση προπηκτικών μορίων και παραγωγή TF).
3. Νεοπλασματικά νοσήματα.

4. Διακοπή από του στόματος αντιπηκτικών (πριν την εγχείρηση απαραίτητη η κάλυψη των ασθενών με παρεντερική αντιπηκτική αγωγή).
5. Διακοπή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.
6. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος.
7. Διαταραχές του φαινοτύπου των toll-like receptors (TLR4 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα, αιμοπετάλια.
8. Υπόθεση Kitchen: ένας μεγάλος θρόμβος αυτός καθαυτός μπορεί να είναι υπεύθυνος για την επιτάχυνση της πήξης [↑ παραγωγής θρομβίνης, καταστολή της ινωδόλυσης λόγω ↑ PAI, ↑ προϊόντων ενεργοποίησης της πήξης, κατανάλωση των φυσικών ανασταλτών της πήξης (AT, PC, PS)] που αναφέρεται ως «θρομβωτική θύελλα» Αφαίρεση αυτού του θρόμβου μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη βελτίωση του καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, όπως έχουν δείξει τα αποτελέσματα ακρωτηριασμού θρομβωμένου γαγγραινοποιημένου άκρου.

Παθοφυσιολογία καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου

Πιθανοί αιτιολογικοί μηχανισμοί καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου:

1. Ενδοθηλιακή βλάβη ή ενεργοποίησή του από τα αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα.

2. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τη δέσμευση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στα συνδεδεμένα με ανεξίνες φωσφολιπίδια αιμοπεταλιακών μεμβρανών.
3. Παρεμβολή στην ενεργοποίηση της PC.
4. Αύξηση της δραστηριότητας TF από τα μονοκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα.
5. παγωγή μετάθεσης στον NF-Kb από τη δέσμευσή του με τα anti-β2-GPI → σε προφλεγμονώδη φαινότυπο των ενδοθηλιακών κυττάρων με παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL+1β, TNF-α).

Κριτήρια ταξινόμησης καταστροφικού του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου :

1. Προσβολή ≥ 3 οργάνων, συστημάτων ή ιστών (κλινικά στοιχεία και επιβεβαίωση με απεικονιστικές μεθόδους).
2. Ταυτόχρονη ή σε λιγότερο από 1 εβδομάδα ανάπτυξη των εκδηλώσεων.
3. Παθολογοανατομική επιβεβαίωση της απόφραξης μικρών αγγείων σε τουλάχιστον 1 όργανο ή ιστό.
4. Εργαστηριακή επιβεβαίωση της παρουσίας LAC ή ACL ή anti-β2-GPI.

-Για την οριστική διάγνωση του καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου απαραίτητα είναι και τα 4 κριτήρια.

-Πιθανή διάγνωση:

1. Και τα 4 κριτήρια αλλά μόνο σε 2 όργανα ή συστήματα ή ιστούς
2. και τα 4 κριτήρια αλλά χωρίς εργαστηριακή επιβεβαίωση σε διάστημα 6 εβδομάδων
3. 1+2+4 ή 1+3+4

Διαφορική διάγνωση καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου από :

1. HIT/T
2. TTP, HUS, σύνδρομο HELLP
3. DIC (1/3 των ασθενών με καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχουν στοιχεία DIC)
4. Σοβαρή σήψη, ενδοκαρδίτις .
5. Κρυσφαιριναιμία .
6. Αγγειΐτιδα.
7. Πολλαπλά χοληστερινικά έμβολα .
8. Λοιμώδης κεραυνοβόλος πορφύρα (IPF).

	HUS	Καταστροφικό Αντιφ.Σύνδρομο	ΤΤΡ	Κακοήθης υπέρταση
Θρομβοπενία	+	++	+++	+
Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία	+	+	+	+
Πυρετός	+	+/-	++	-
Προσβολή ΚΝΣ	+	++	+++	+
Προσβολή νεφρών	+++	+	+	++
Υπέρταση	+	+/-	+/-	+++

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου καθίσταται προβληματική λόγω:

- I. Της δυσκολίας αποτύπωσης του εργαστηριακού ελέγχου του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου.
 - II. Της απουσίας επαρκών στοιχείων για τη φυσική πορεία του συνδρόμου και
 - III. των περιορισμένων τυχαιοποιημένων θεραπευτικών μελετών.
- Κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς χωρίς προηγηθείσα θρόμβωση.
1. Σε τυχαία επιλεγμένους αιμοδότες με αντικαρδιολιπινικά αντισώματα μετά από 12μηνη παρακολούθηση, δεν

παρατηρήθηκε θρομβωτικό επεισόδιο.

2. Ο κίνδυνος θρομβώσεων των υγιών ατόμων που τυχαία ανευρίσκονται να έχουν αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα φαίνεται ότι είναι χαμηλός (<1%/έτος).
 3. Τα χαμηλού τίτλου αντικαρδιολιπινικά αντισώματα έχουν αμφισβητούμενη σημασία στις κλινικές εκδηλώσεις του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου.
 4. Σε ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και αντιπηκτικό λύκου ο σχετικός κίνδυνος θρόμβωσης είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με ασθενείς υψηλού τίτλου αντικαρδιολιπινικά αντισώματα.
- Γυναίκες με νοσηρότητα κύησης χωρίς προηγηθείσα θρόμβωση.
 - Μελέτη μη εγκύων γυναικών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και ιστορικό αυτόματων αποβολών έδειξε, μετά από παρακολούθηση 8 ετών, ότι μεταξύ αυτών που δεν έπαιρναν ασπιρίνη το 59% εμφάνισε φλεβικό ή αρτηριακό θρομβωτικό επεισόδιο (ο κίνδυνος θρομβώσεων στο γενικό γυναικείο προεμμηνοπαυσιακό πληθυσμό είναι 1/10.000 ανά έτος).
 - Κίνδυνος θρομβωτικών επεισοδίων σε ασθενείς με προηγηθείσα θρόμβωση

1. Ο κίνδυνος υποτροπών θρομβωτικών επεισοδίων μεταξύ ασθενών με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα εκτιμάται σε 10%-67% ανά έτος.
2. Ο κίνδυνος υποτροπών είναι ιδιαίτερα αυξημένος τους πρώτους 6 μήνες μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής.
3. Ο ασθενής με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο θεραπεύεται σε εξωτερική βάση, χρειάζεται πολύ στενή παρακολούθηση και συνήθως αντιμετωπίζεται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.
4. Ασυμπτωματικά άτομα με θετικά εργαστηριακά ευρήματα δεν πληρούν τα κριτήρια αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και δεν χρειάζονται ειδική θεραπεία.
5. Τα θεραπευτικά σχήματα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με την τρέχουσα κλινική του κατάσταση και το ιστορικό θρομβώσεων, οι ασθενείς με σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια ή μαιευτικές επιπλοκές αντιμετωπίζονται με αντιπηκτική αγωγή ,ακόμη και αν το θρομβωτικό επεισόδιο ή η αρτηριακή απόφραξη έχει συμβεί αρκετά χρόνια πριν, συνήθως χορηγείται μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή.

Η αντιπηκτική αγωγή αποτελεί το θεμέλιο λίθο για τη μείωση του θρομβωτικού κινδύνου. Αν και η βάση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου είναι ανοσολογική - ανοσοκατασταλτική θεραπεία χορηγείται μόνο σε εξαιρετικά λίγες περιπτώσεις (π.χ. στο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο σε συνδυασμό πάντα με αντιπηκτική αγωγή). Άλλες προσεγγίσεις που ακόμη όμως είναι σε πειραματικές φάσεις

είναι : χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD20 (Rituximab)

Σε μια σειρά 46 ασθενών με σοβαρό, ανθεκτικό Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο εκ των οποίων οι 28 πληρούσαν και τα κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αυτόλογων περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων, παρατηρήθηκε εξαφάνιση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και του Lac στους περισσότερους, έτσι ώστε στους 18 από τους 22 ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο που εμφάνιζαν αντοχή στη μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή έγινε δυνατή η διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής 4 μήνες μετά τη μεταμόσχευση χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις.

➤ Θεραπεία θρομβωτικών επεισοδίων

Η αρχική θεραπεία ενός θρομβωτικού επεισοδίου είναι η ίδια όπως σε κάθε θρομβωτικό επεισόδιο ανεξαρτήτως αιτιολογίας: sc χορήγηση LMWH ή IV χορήγηση κλασσικής ηπαρίνης για τουλάχιστον 5 ημέρες με επικάλυψη αντιβιταμινών K με στόχο INR 2.0-3.0. Δύο πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι η υψηλής έντασης αντιπηκτική αγωγή (INR 3.1-4.5) δεν υπερέχει της μέτριας έντασης (INR 2.0-3.0) όσον αφορά την πρόληψη υποτροπών, καταρρίπτοντας την προηγούμενη άποψη ότι ο υψηλότερος στόχος αντιπηκτικής αγωγής (INR 3.0-4.0) ή και ο συνδυασμός αντιβιταμινών K με ασπιρίνη ήταν πλέον αποτελεσματικός. Έτσι οι τρέχουσες γενικές αρχές συνιστούν στόχο INR 2.0-3.0 .Υψηλότερος στόχος (INR 3.5) συνιστάται μόνο σε :

1. επί υποτροπών φλεβικών θρομβωτικών επεισοδίων ή
2. υποτροπιαζόντων ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΙΑΕΕ) σε ασθενείς που βρίσκονται ήδη υπό συμβατική αντιπηκτική αγωγή.

Η ρύθμιση του INR σε ασθενείς με αντιπηκτικό λύκου και λήψη ασπιρίνης είχε ως αποτέλεσμα στο 6.5% έως 10% των ασθενών με αντιπηκτικό λύκου τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα να παρατείνουν τον χρόνο προθρομβίνης. Για τη ρύθμιση της αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες Κ σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνει αξιολόγηση του INR σε κάθε έναν σε σύγκριση με μέθοδο πήξης που δεν επηρεάζεται από τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα, π.χ. προσδιορισμό της δραστηριότητας του FII, δηλ. σε ασθενείς υπό αντιβιταμίνες Κ με **σταθερό** INR 2.0-3.0 θα πρέπει να γίνει ταυτόχρονα έλεγχος INR και δραστηριότητας του FII. Αν ο INR είναι εντός θεραπευτικών ορίων και τα επίπεδα του II είναι θεραπευτικά ($\approx 15\%$ έως 25%), τα επίπεδα της αντιπηκτικής αγωγής είναι επαρκή. Αν ο INR είναι εντός θεραπευτικών ορίων αλλά τα επίπεδα του II είναι $>30\%$, τα επίπεδα της αντιπηκτικής αγωγής είναι ανεπαρκή. Για ένα τέτοιο ασθενή θα πρέπει να προσδιορισθεί εξατομικευμένος στόχος INR που να αντιστοιχεί σε θεραπευτικά επίπεδα II ή να παρακολουθούνται αυτά καθαυτά τα επίπεδα FII. Η απόφαση για τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής επηρεάζεται και από τον τύπο του αντιφωσφολιπιδικού αντισώματος (Lac vs ACL ή και τα δύο) και από την εμμένουσα παρουσία των αντισωμάτων. Επειδή η παρουσία

Lac θεωρείται ότι συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο θρομβώσεων από ότι η παρουσία αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων , οι ασθενείς με Lac θα πρέπει να πάρουν αντιπηκτική αγωγή επ' αόριστον. Φυσικά ο κίνδυνος θρομβώσεων είναι ακόμη μεγαλύτερος αν συνυπάρχουν Lac+ACL+anti-β2GPI. Το αν η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να διακοπεί στους ασθενείς που θα παρουσιάσουν αρνητικοποίηση των Lac ή σε αυτούς που έχουν μόνο χαμηλού τίτλου αντικαρδιολιπινικά αντισώματα δεν είναι γνωστό.

1. Γενικώς, σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και 1ο θρομβωτικό επεισόδιο συνιστάται η λήψη αντιβιταμινών K με στόχο INR 2.0-3.0 επ' αόριστον .
 2. Σε ασθενή με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και θρομβωτικό επεισόδιο που πυροδοτήθηκε από παροδικό παράγοντα υπάρχει και η άποψη της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής για 3 μήνες .
 3. Η άριστη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής για την πρόληψη των υποτροπών παραμένει άγνωστη.
 4. Ο υψηλότερος κίνδυνος υποτροπών παρατηρείται τους πρώτους 6 μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής μήνες ενώ δεν είναι σαφές αν ο απόλυτος κίνδυνος υποτροπών μειώνεται με την παράταση του χρόνου θεραπείας .
- Θεραπεία αρτηριακών επεισοδίων.

Η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία θα μπορούσε να αποτελέσει αποδεκτή εναλλακτική αγωγή σε ασθενείς με Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια χαμηλού κινδύνου (χαμηλού-μέτριου τίτλου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου) .Η άριστη αντιμετώπιση των ασθενών με αρτηριακά θρομβωτικά επεισόδια πλην των ΑΕΕ, δεν έχει καθορισθεί. Γενικώς όμως χορηγείται, ανάλογα και με τη θέση ή/και τη βαρύτητα των επεισοδίων, μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή. Αν όμως αποφασισθεί η θεραπεία με ασπιρίνη θα πρέπει να προστεθεί και ένας 2^{ος} αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, όπως η διπυριδαμόλη. Σε γενικό πληθυσμό έχειδειχθεί ότι ασπιρίνη (30-325 mgr) + βραδείας απελευθέρωσης διπυριδαμόλη (200 mgr x 2 ημερησίως) είναι αποτελεσματικότερη της ασπιρίνης μόνο για δευτεροπαθή προφύλαξη σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικά ΑΕΕ όπως και η κλοπιδογρέλη (75 mgr) είναι εξ ίσου αποτελεσματική με την ασπιρίνη+διπυριδαμόλη στον ίδιο πληθυσμό. Η κλοπιδογρέλη (75 mgr) μόνη της είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη (325 mgr) ,μόνο σε ασθενείς με προηγηθέν έμφραγμα μυοκαρδίου ή ΑΕΕ. Για δευτεροπαθή προφύλαξη σε ασθενείς με μη καρδιοεμβολικά ΑΕΕ ή παροδικά ΑΕΕ ο συνδυασμός κλοπιδογρέλης (75 mgr) με ασπιρίνη (75 mgr) δεν πλεονεκτεί της κλοπιδογρέλης (75 mgr) μόνο. Η σημαντικότερη επιπλοκή της αντιπηκτικής αγωγής και των αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων είναι οι αιμορραγίες. Η ετήσια συχνότητα μειζόνων αιμορραγιών επί

χορήγησης αυτών των παραγόντων στη δευτεροπαθή προφύλαξη ΑΕΕ είναι:

1. ασπιρίνη μόνο (<325 mgr) 1%
2. κλοπιδογρέλη (75 mgr) 0.85%
3. ασπιρίνη+βραδείας απελευθέρωσης διπυριδαμόλη 0.93%
4. ασπιρίνη+κλοπιδογρέλη 1.7%
5. Αντιβιταμίνες Κ (INR 2-3) 2.5%
6. ασπιρίνη+ΑΒΚ 3.9%

Η χορήγηση ασπιρίνης εντός 48 ωρών μετά οξύ καρδιοεμβολικό ή μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ στο γενικό πληθυσμό συνοδεύεται από σημαντική μείωση της συχνότητας υποτροπών ΑΕΕ (0.7%) ενώ η αύξηση αιμορραγικών ΑΕΕ ή αιμορραγικής μετατροπής του αρχικού εμφράκτου είναι 0.2% Η χορήγηση αντιβιταμινών Κ, UFH, LMWH ή ανασταλτών θρομβίνης εντός 48 ωρών μετά οξύ καρδιοεμβολικό ή μη καρδιοεμβολικό ΑΕΕ δεν μειώνει τη συνολική θνητότητα ενώ αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής του αρχικού εμφράκτου . Φαίνεται ότι η καλύτερη προσέγγιση είναι η έναρξη αντιβιταμινών Κ μετά την οξεία φάση (τουλάχιστον 48 ώρες) ,κατά το διάστημα αυτό χορηγείται ασπιρίνη. Αν υπάρχει όμως μαζικό έμφρακτο (>1/3 της αρδευόμενης από τη μέση εγκεφαλική ατρηρία περιοχής στο CT ή την MRI) είναι φρονιμότερο να καθυστερεί η χορήγηση αντιβιταμινών Κ για 2 εβδομάδες ή και περισσότερο. Έως ότου έχουμε περισσότερα δεδομένα η

απόφαση για την έναρξη ηπαρίνης εξαρτάται από το μέγεθος και τη σταθερότητα του ενδοκαρδιακού θρόμβου, το μέγεθος του εγκεφαλικού εμφράκτου και την παρουσία ή απουσία μη ελεγχόμενης υπέρτασης. Ένας μεγάλος, ασταθής ενδοκαρδιακός θρόμβος στο ηχοκαρδιογράφημα, ένα μικρό AEE ή παροδικό AEE (με αποκλεισμό αιμορραγίας) στο CT ή την MRI με καλά ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση, δικαιολογεί τη χορήγηση ρυθμιζόμενων δόσεων ηπαρίνης πρώιμα με μακροχρόνια χορήγηση αντιβιταμινών K. Η αντιμετώπιση των θρομβώσεων μη εγκεφαλικών αρτηριών (π.χ. νεφρικών ή άλλων ενδοκοιλιακών αρτηριών) γίνεται με τη χορήγηση επ'άοριστον αντιβιταμινών K.

Επί υποτροπής φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων σε ασθενείς με αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής συνιστάται επανέναρξης αντιβιταμινών K επ' αόριστον, εξασφαλίζοντας πολύ καλή ρύθμιση. Αν η υποτροπή συμβεί κατά τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής με αντιβιταμίνες K (INR 2-3), συνιστάται εντονότερης έντασης αντιπηκτική αγωγή (INR 3-4) ή έναρξη χορήγησης LMWHs ή εφ' όσον πρόκειται για αρτηριακό επεισόδιο προσθήκη στις αντιβιταμίνες K και ασπιρίνη (≤ 100 mgr ημερησίως). Επί αδυναμίας επίτευξης αλλά και διατήρησης θεραπευτικού στόχου INR μπορεί να χορηγηθούν LMWHs . Στατιστικά, φαίνεται ότι η προσθήκη χαμηλών δόσεων βιταμίνης K (100-150 micrograms ημερησίως) βελτιώνει τη δυνατότητα ελέγχου του INR .

Τα νεότερα από του στόματος αντιθρομβωτικά φάρμακα (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) δίνουν ελπίδες χορήγησής τους για δευτεροπαθή προφύλαξη σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Η θέση των κορτικοειδών ή/και των IVIgG στη θεραπεία φλεβικών ή αρτηριακών θρομβώσεων σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο παραμένει αναπόδεικτη **ΕΚΤΟΣ** από το καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

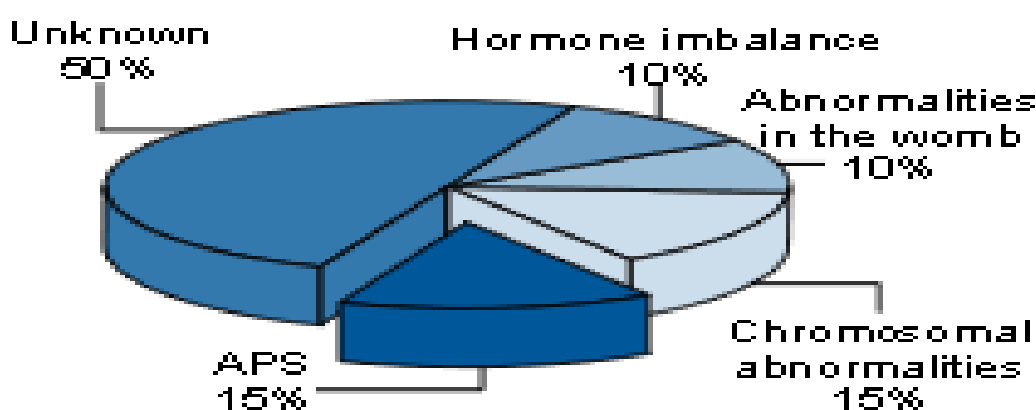
➤ Θεραπεία αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην κύηση.

Ο σκοπός της θεραπείας του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στην κύηση είναι :

1. η προστασία της εγκύου από θρομβωτικά επεισόδια και
2. η μείωση του κινδύνου απωλειών των εμβρύων .

Οι απώλειες κυήσεων σε σχέση με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο αποτελούν τη συχνότερη θεραπεύσιμη αιτία επανειλημμένων αυτόματων αποβολών. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών και πρόωρων γεννήσεων μεταξύ ασυμπτωματικών γυναικών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο φαίνεται αυξημένος, ιδίως επί μόνιμης παραμονής μέτριου ή υψηλού τίτλου αντικαρδιολιπινικών abs, κυρίως IgG ισότυπου ή Lac. Ο σημαντικότερος παράγοντας είναι το προηγούμενο μαιευτικό ιστορικό. Οι προηγηθείσες αποβολές ή εμβρυϊκοί θάνατοι αποτελούν τον ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη επιπλοκών στις γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Προεμβρυονικές και εμβρυονικές απώλειες (πριν από τη 10^η εβδομάδα της

εγκυμοσύνης) συμβαίνουν συχνά στο γενικό πληθυσμό, οφειλόμενες τις περισσότερες φορές σε γενετικές ανωμαλίες όμως οι υποτροπιάζουσες (≥ 3) πρώιμες αποβολές είναι πιο σπάνιες και μεταξύ των άλλων αιτίων (γενετικών, ορμονικών, ανατομικών ανωμαλιών μήτρας) το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο έχει καθοριστική σημασία.



Causes of recurring miscarriages

Οι εμβρυϊκοί θάνατοι, μετά τη 10^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, είναι ασυνήθεις στο γενικό πληθυσμό, οι συνηθέστερες αιτίες είναι οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, τα μητρικά νοσήματα (υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης), η Rh αλλοανοσοποίηση, με σημαντική αιτία και το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Σε μοντέλα ποντικών με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και απώλεια εμβρύων δείχθηκε η σημασία της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και ότι η αναστολή της ενεργοποίησής του ή η ανεπάρκειά του προσφέρουν προστασία της κύησης. Πιστεύεται ότι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος στη συμμετοχή υποτροπιαζουσών αποβολών σε σχέση με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη διήθηση του πλακούντα. Η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την προστατευτική δράση των επιπέδων ηπαρίνης που δεν επιτυγχάνουν αντιπηκτική δράση αλλά αναστέλλουν την

ενεργοποίηση του συμπληρώματος, αντίθετα πλήρεις αντιθρομβωτικές δόσεις fondaparinux και hirudin, που δεν έχουν δράση στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος, είναι αναποτελεσματικές και η επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών, πιθανόν να οδηγήσει σε αλλαγές της θεραπευτικής αντιμετώπισης και σχεδιασμό στοχευμένων θεραπειών:

1. Οι προφυλακτικές δόσεις ηπαρίνης θα είναι προστατευτικές, χωρίς προσθήκη ασπιρίνης.
2. Να επανέλθει η χορήγηση πρεδνιζόνης, η αρχική χορήγηση της οποίας σταμάτησε λόγω των επιπλοκών της στη διάρκεια της κύησης.
3. Να χορηγούνται ειδικοί ανασταλτές της ενεργοποίησης του συμπληρώματος (μονοκλωνικά αντισώματα, χρήση τεχνικών αναστολής του συμπληρώματος).

A. Γυναίκες θετικές για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και ιστορικό θρόμβωσης χωρίς απώλεια κύησης.

Οι ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και 1^ο επεισόδιο θρόμβωσης λόγω της μεγάλης συχνότητας υποτροπών τίθενται σε μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή με ένταση INR 2.0-3.0. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης όμως λόγω της τερατογόνου δράσης των αντιβιταμινών K συνιστάται η αντικατάστασή τους με θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης για όλη τη διάρκεια της κύησης και για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (ή αντικατάσταση της ηπαρίνης μετά τον τοκετό με αντιβιταμίνες K).

B. Γυναίκες θετικές για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα χωρίς προηγούμενη κύηση.

Επί Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου και θεραπεία με υδροξυχλωροκίνη λόγω δραστηριότητας της νόσου, συνεχίζεται η υδροξυχλωροκίνη (που έχει και αντιθρομβωτικές ιδιότητες) και προστίθενται χαμηλές δόσεις ασπιρίνης. Σε απουσία Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου

συνιστάται έναρξη χαμηλών δόσεων ασπιρίνης (81 mg) όχι μόνο κατά τη διάρκεια της κύησης αλλά διά βίου ως προφύλαξη από μελλοντικά θρομβωτικά επεισόδια.

Γ. Γυναίκες θετικές για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και 1 απώλεια κύησης 1ου 3μήνου.

Δεδομένης της συχνής αποβολής 1ου 3μήνου σε φυσιολογικές γυναίκες δεν θα πρέπει αυτή να συνδέεται υποχρεωτικά με τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα. Παρ' όλα αυτά μερικοί συνιστούν τη λήψη χαμηλών δόσεων ασπιρίνης. Η ασπιρίνη θα πρέπει να αρχίζει πριν τη σύλληψη

Δ. Γυναίκες θετικές για αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και πολλαπλές απώλειες κυήσεων 1ου 3μήνου ή 1 απώλεια εμβρύου 2ου ή 3ου 3μήνου.

Τα περισσότερα δεδομένα των κλινικών μελετών υποστηρίζουν τη χορήγηση προφυλακτικών δόσεων ηπαρίνης και ασπιρίνης . Οι LMWHs είναι το ίδιο αποτελεσματικές με την κλασσική ηπαρίνη .Η ασπιρίνη ως μονοθεραπεία θα μπορούσε να χορηγηθεί σε νέες γυναίκες με πολλά χρόνια γονιμότητας μπροστά τους.

Η θρομβοπροφύλαξη ενδέχεται να εμπεριέχει κινδύνους κατά τη διάρκεια του τοκετού, ιδίως σε συνδυασμό με επισκληρίδιο αναισθησία. Γενικώς συνιστάται:

1. Διακοπή της LMWH 24 ώρες πριν και 12 ώρες μετά από οποιαδήποτε επεμβατική διαδικασία και
2. διακοπή της ασπιρίνης 3-7 ημέρες πριν την επισκληρίδιο αναισθησία.

Γενικά μέτρα κατά την διάρκεια κύησης σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

1. Λεπτομερής ενημέρωση κάθε γυναίκας για τους κινδύνους της κύησης (υπέρταση/προεκλαμψία, πρόωρη γέννηση, θρόμβωση) αν είναι δυνατόν πριν από τη σύλληψη.
2. Ενημέρωση των γυναικών για την πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης 75%-80%, με την ορθή παρακολούθηση.
3. Τακτική παρακολούθηση της Αρτηριακής Πίεσης και της λευκωματουρίας, ιδίως το 2^ο και 3^ο 3μηνο της κύησης, συχνά υπερηχογραφήματα προς παρακολούθηση της επαρκούς ανάπτυξης του εμβρύου.
4. Ανάλυση με Doppler της ροής αίματος στην ομφάλιο αρτηρία και αρτηρία μήτρας, ιδίως το 2^ο 3μηνο, προς έγκαιρη διάγνωση προεκλαμψίας και πλακουντιακής ανεπάρκειας.

Οι κυριότερες αντενδείξεις εγκυμοσύνης σε γυναίκες με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι:

1. πνευμονική υπέρταση
2. μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση
3. πρόσφατο (<6 μήνες) θρομβωτικό επεισόδιο

Θεραπεία στο καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιμετώπιση της δυνητικά θανατηφόρου αυτής επιπλοκής, που εξακολουθεί παρά την έγκαιρη εφαρμογή κάθε δυνατής θεραπείας να παρουσιάζει θνησιμότητα περίπου 50%, είναι η πρώιμη διάγνωση και η επιθετική θεραπεία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση χωρίζεται σε 3 κύριες κατηγορίες:

1. Προφυλακτική θεραπεία.
2. Ειδική θεραπεία.
3. Μη ειδική θεραπεία.

Ο θεμέλιος λίθος της θεραπείας είναι η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (απουσία ενεργού αιμορραγίας) και η αναγνώριση καθώς και κατάλληλη θεραπεία πιθανής υποκείμενης λοίμωξης. Τα κορτικοειδή χορηγούνται απουσία λοίμωξης και επί εξάρσεως Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου μπορεί να χορηγηθεί cyclophosphamide. Σε κάθε ασθενή με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο ακολουθούνται οι παρακάτω γενικές αρχές:

1. Κάθε λοίμωξη, ακόμη και οι φαινομενικά ασήμαντες, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα με το κατάλληλο αντιβιοτικό.
2. Κάθε ασθενής που υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση, ακόμη και ελάσσονα, τίθεται σε παρεντερική αντιπηκτική αγωγή (sc ηπαρίνη) και όχι σε αντιβιταμίνες Κ.
3. Η λοχεία καλύπτεται επαρκώς για τουλάχιστον 6 εβδομάδες με sc χορήγηση ηπαρίνης.
4. Οι εξάρσεις στο Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο , αν και σπανίως συνδέονται με Καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, καλύπτονται με sc χορήγηση ηπαρίνης.
 - Ειδική θεραπεία καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου -1ης γραμμής θεραπεία.

1. IV ηπαρίνη: αρχίζοντας με UFH σε δόση συνήθως 50-80 U/Kg bolus και εν συνεχεία 14-18 U/Kg/hr για 7-10 ημέρες ή μέχρις ότου ο ασθενής σταθεροποιηθεί ακολουθούμενη από αντιβιταμίνες K με στόχο INR περίπου 3.0, το Καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο συνήθως είναι ανθεκτικό στην αντιπηκτική αγωγή μόνο.

2. Κορτικοειδή: αρχίζοντας με ώσεις methylprednisolone (1000 mg/d) για 3-5 ημέρες και εν συνεχεία 1-2 mg/kg/ημερησίως για χρόνο ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Στόχος της χορήγησης κορτικοειδών δεν είναι βέβαια η θεραπεία της εξελισσόμενης θρόμβωσης ούτε η μείωση των επιπέδων των Αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, αλλά ο περιορισμός της ενεργοποίησης του NF-κΒ και η καταστολή της παραγωγής των μεσολαβητών της φλεγμονής. Απουσία κλινικής απάντησης ή εξέλιξης της θρόμβωσης παρά την 1ης γραμμής θεραπεία, συνήθως είναι αναγκαία η 2ης γραμμής θεραπεία.

➤ Ειδική θεραπεία καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου -2ης γραμμής θεραπεία

1. IVIgGs: 0.4 g/kg ημερησίως για 5 ημέρες ή 1000 mg/kg για 2 ημέρες. Οι IVIgGs αποδείχθηκαν ιδιαίτερες χρήσιμες στους ασθενείς με σοβαρή θρομβοπενία, επίσης πιθανόν να μειώνουν τη σύνθεση αντισωμάτων και να αυξάνουν τον καταβολισμό τους. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για σχετιζόμενη με IVIgGs νεφρική τοξικότητα (σακχαρώδης διαβήτης, προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, προχωρημένη ηλικία) πρέπει να λαμβάνουν ελεύθερα σουκρόζης

σκευάσματα ή χαμηλότερης έντασης σχήματα .Οι IVIgGs αντενδείκνυνται σε ασθενείς με IgA ανεπάρκεια.

2. 2. Πλασμαφαίρεση: απομάκρυνση των παθογόνων ACL IgG και anti-β2-GPI, των κυτταροκινών IL-1, IL-6, TNFα και του συμπληρώματος. Η πλασμαφαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με προεξάρχουσα τη μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και την αποφρακτική νόσο των μικρών αγγείων.

➤ Ειδική θεραπεία καταστροφικού αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου -3ης γραμμής θεραπεία.

1. Κυκλοφωσφαμίδη: σε διάφορα δοσολογικά σχήματα για την πρόληψη του φαινομένου "rebound" των αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων μετά την πλασμαφαίρεση.

2. Rituximab: επί ανθεκτικής θρομβοπενίας 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες .

Τα B κύτταρα αποτελούν πολλά υποσχόμενο στόχο για τη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων. Το Rituximab είναι χιμαιρικό anti-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα που μειώνει τα B κύτταρα και έχει πάρει έγκριση για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συχνά χρησιμοποιείται και στη θεραπεία της ανθεκτικής αυτοάνοσης θρομβοπενίας ενώ διερευνάται και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου και του

αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Σε μία ανασκόπηση της δημοσιευμένης κλινικής εμπειρίας (BMJ. 2010 May) προκύπτει ότι : σε 19 από τις 21 δημοσιευθείσες περιπτώσεις το rituximab φάνηκε ότι είχε ευνοϊκό αποτέλεσμα ενώ τα επίπεδα των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων μειώθηκαν σημαντικά σε 10 από τις 12 περιπτώσεις παρόλα αυτά όμως απαιτούνται ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για τον καθορισμό της αποτελεσματικότητας του rituximab στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

3. Prostacyclin: 5 ng/kg/min για 7 ημέρες, ίσως βελτιώνει την εξελισσόμενη διαδικασία της πήξης.

4. Ancrod: ισχυρός ινωδολυτικός παράγοντας που διορθώνει και την ανεπάρκεια των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου.

5. Defibrotide: αντιθρομβωτικός παράγων για ανθεκτικούς σε άλλες θεραπείες ασθενείς με καταστροφικό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

6. Άλλοι ινωδολυτικοί παράγοντες (alteplase): επί ανθεκτικού σε άλλες θεραπείες καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου με απειλητική για τη ζωή ή το σκέλος του ασθενούς φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση.

- Μη ειδική θεραπεία καταστροφικού αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και η αντιμετώπιση πολυοργανικής ανεπάρκειας

1. Επί νεφρικής ανεπάρκειας: αιμοδιάλυση.
2. Επί αναπνευστικής ανεπάρκειας (ιδίως επί παρουσίας ARDS): μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.
3. Επί κυκλοφορικής ανεπάρκειας: χορήγηση ινότροπων φαρμάκων.
4. Επί βαριάς υπέρτασης λόγω αποφρακτικής νόσου των αγγείων του νεφρού: επιθετική αντιϋπερτασική αγωγή.
5. Επί υπότασης λόγω καταστολής του μυοκαρδίου, μικροαγγειοπάθειας των μικρών αγγείων της καρδιάς ή αιμορραγικών εμφράκτων των επινεφριδίων: παρεντερική χορήγηση κορτικοειδών.
6. Επί υπεργλυκαιμίας: άμεση ρύθμιση του σακχάρου
7. Επί παρουσίας νεκρωμένων ιστών: άμεσος καθαρισμός των ιστών ή/και ακρωτηριασμός.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο είναι ένα συστηματικό αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται από την τάση για εμφάνιση θρομβώσεων στο αρτηριακό και στο φλεβικό δίκτυο και επιπλοκές κύησης εμφανίζοντας πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις με σχετικά δύσκολη διαφορική διάγνωση. Η μέτρηση αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων (IgG, IgM) και η αντισωμάτων έναντι της β2-GP-I μαζί με τη δοκιμασία LAC αποτελούν τις δοκιμασίες πρώτης εκλογής για τη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου . Το ELISA Kit για την μέτρηση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων που χρησιμοποιούν μείγμα φωσφολιπιδίων μπορεί πιθανά να παρέχει ειδικότερη και πιο αξιόπιστη διάγνωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Η νέα τεχνολογία της αυτοματοποιημένης ανάλυσης χημειοφωταύγειας για τη μέτρηση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων πιθανόν να αποτελέσει ένα χρήσιμο εργαλείο για τον εντοπισμό «πραγματικών» ασθενών με το σύνδρομο. Το μέλλον είναι μακρύ και οι έρευνες συνεχίζονται...

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006
- 2) Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο Μ. Ζακάλκα Τεύχος Πρακτικών Ημερίδας της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Αιμόστασης, Αθήνα, 5 Οκτωβρίου 2001
- 3) Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:1019-27
- 4) Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010 Oct 30;376(9751):1498-509
- 5) Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):1-10.
- 6) Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D, Krilis S, Machin S, Pengo V, Pierangeli S, Tektonidou M, Khamashta M. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2011 Feb;20(2):206-18
- 7) Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1033-44.
- 8) Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan
- 9) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006

- 10) Τσέλιος Κ, Σκένδρος Π, Κουντουράς Ι, Μπούρα Π.
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο: ανάλυση επιδημιολογικών,
κλινικών και ανοσιακών ευρημάτων. Ελληνική Ρευματολογία
2002
- 11) Αθανασίου Π. Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, Ελληνική
ρευματολογία 2003
- 12) Αθανασίου Π. Κώστογλου-Αθανασίου Ι Αντιφωσφολιπιδικό
σύνδρομο και κύηση, Αθήνα Ιατρική 2004.